

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 384 842
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90400493.4

(51) Int. Cl.⁵: **C07J 41/00, A61K 31/565,**
C07J 1/00

(22) Date de dépôt: 22.02.90

(30) Priorité: 24.02.89 FR 8902384

(43) Date de publication de la demande:
29.08.90 Bulletin 90/35

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

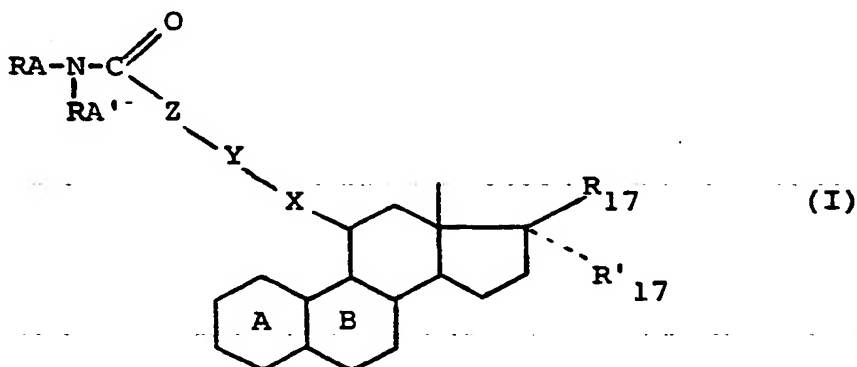
(72) Inventeur: **Claussner, André**
62, rue Marc Vieville
F-93250 Villemomble(FR)

Inventeur: **Nedelec, Lucien**
45, Boulevard de l'Ouest
F-93340 Le Raincy(FR)
Inventeur: **Philibert, Daniel**
16, rue Chevalier
F-94210 La Varenne Saint Hilaire(FR)
Inventeur: **Van de Velde, Patrick**
28, rue de Meaux
F-75019 Paris(FR)

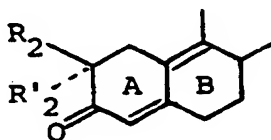
(74) Mandataire: **Bourgouin, André et al**
Département des Brevets ROUSSEL UCLAF
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville(FR)

(54) Nouveaux 19-nor stéroïdes ayant en position 11bêta une chaîne carbonée comportant une fonction amide ou carbamate, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) L'invention concerne les composés (I) :

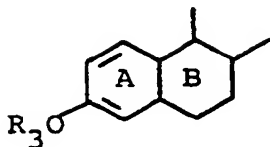


dans lesquels A et B sont ou bien



EP 0 384 842 A1

où R_2 et R'_2 sont H ou alkyle (C_{1-4}), ou bien



où R_3 est H ou alkyle (C_{1-4}) ou acyle et,

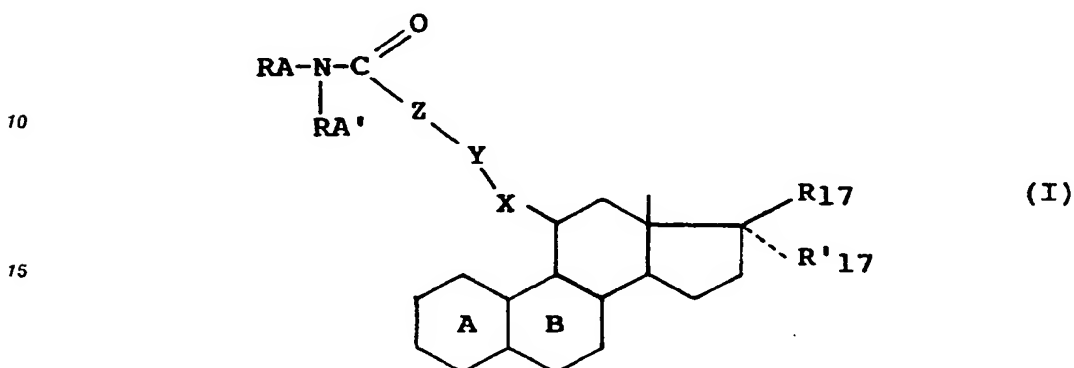
- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une cétone,
 - soit R_{17} est hydroxyle ou acyloxy et R'_{17} représente hydrogène, alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitués,
 - X représente méthylène, arylène, CH_2-O ou arylénoxy,
 - Y représente une simple liaison ou chaîne aliphatique (C_{1-18}) éventuellement interrompue par un ou plusieurs arylène ou oxygène ou soufre éventuellement oxydé et éventuellement terminée par un arylène,
 - Z représente une simple liaison ou CH_2-O étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être méthylène ou CH_2-O ,
 - RA et $R'A$ représentent hydrogène, alkyle éventuellement substitué par aryle, alkyle ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyle estérifié ou RA et $R'A$ forment avec l'azote un hétérocycle, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes éventuellement substitué par un alkyle (C_{1-4}), étant entendu que l'un au moins de RA ou $R'A$ n'est pas un hydrogène,
- leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

Nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en position 11bêta une chaîne carbonée comportant une fonction amide ou carbamate, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention concerne de nouveaux 19-Nor stéroïdes ayant en 11bêta une chaîne carbonée comportant une fonction amide ou carbamate, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

5



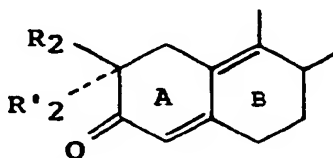
15

20

dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :

25

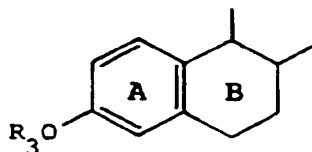


30

dans lequel R₂ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :

35



40

dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical acyle, R₁₇ et R'₁₇ sont tels que :

- soit R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone,
 - 45 - soit R₁₇ est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'₁₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- X, Y et Z sont tels que :
- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical CH₂-O ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,
 - 50 - Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène ou oxygène ou soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de

sulfone et éventuellement terminée par un radical arylène,

- Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone,

étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$.

RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.

Lorsque R_3 , R_2 et/ou R'_2 représentent un radical alkyle, il peut s'agir d'un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle et de préférence un radical méthyle.

Lorsque R_3 représente un radical acyle, il peut s'agir d'un radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle.

Lorsque R_{17} est un radical acyloxy il peut s'agir notamment du dérivé d'un acide aliphatique ou cycloaliphatique saturé ou insaturé et notamment d'un acide alcanonique tel que par exemple l'acide acétique, propionique, butyrique ou isobutyrique, valérique ou undécylique, d'un acide hydroxyalcanonique tel que par exemple l'acide hydroxyacétique d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou (cycloalcoyle) alcanonique tel que par exemple l'acide cyclopropyl, cyclopentyl ou cyclohexylcarboxylique, cyclopentyle ou cyclohexyle acétique ou propionique, d'un acide benzoïque, d'un acide salicylique ou d'un acide phénylalcanoïque tel que l'acide phényle acétique ou phényle propionique, d'un amino acide tel que l'acide diéthylamino acétique ou aspartique ou de l'acide formique. Il s'agit de préférence du dérivé de l'acide acétique, propionique ou butyrique.

Lorsque R'_{17} représente un radical alkyle, il peut s'agir du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthylpentyle.

Il s'agit de préférence du radical méthyle.

Lorsque R'_{17} représente un radical alcényle, il peut s'agir d'un radical vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle, butényle ou isobutényle. Il s'agit de préférence du radical vinyle ou propényle.

Lorsque R'_{17} représente un radical alcynyle, il peut s'agir du radical éthyne, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle. Il s'agit de préférence du radical éthyne ou propynyle.

L'expression éventuellement substitué appliquée aux radicaux alkyle, alcényle ou alcynyle comprend un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de préférence parmi les radicaux :

- halogène tel que fluor, chlore, brome, iode,
- alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- amino, alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino tel diméthylamino, diéthylamino ou méthyl éthylamino, chacun des radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme oxydée,
- amino alkyl tel que aminométhyle ou aminoéthyle,
- dialkylaminoalkyle tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,
- dialkylaminoalkyloxy tel que diméthylamino éthyloxy,
- hydroxyle éventuellement acylé, par exemple acétoxy ou un radical de formule $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$

dans lequel $n = 2$ à 5 notamment,

- acyle tel que acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle,
- carboxy libre ou estérifié tel que alkoxy carbonyle par exemple méthoxy carbonyle ou éthoxy carbonyle,
- cyano,
- trifluorométhyle,
- aryle tel que phényle, furyle, thiényl ou aralkyle tel que benzyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par des radicaux alkyle, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle ou par des radicaux, alkoxy, alkylthio, alkylamino ou di-alkylamino indiqués ci-dessus.

Lorsque X représente un groupement arylène, il s'agit de préférence du radical phénylène.

Lorsque X représente un groupement arylénoxy, il s'agit de préférence du radical phénylénioxy.

Lorsque Y représente une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, il peut s'agir du radical méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, ou tert-butylène, n-pentylène, n-hexylène, 2-méthyl pentylène, 2,3-diméthyl butylène, n-heptylène, 2-méthylhexylène, 2,2-diméthylpentylène.

ne, 3,3-diméthyl pentylène, 3-éthylpentylène, n-octylène, 2,2-diméthylhexylène, 3,3-diméthylhexylène, 3-méthyl 3-éthylpentylène, nonylène, 2,4-diméthyl heptylène, n-décylène, n-undécylène, n-dodécylène, n-tridécylène, n-tétradécylène, n-penta décylène, n-hexadécylène, n-heptadécylène ou n-octadécylène, de préférence n-nonylène ou n-décylène. Il peut s'agir également des radicaux vinylène, isopropénylène, allylène, 2-méthylallylène ou isobuténylène, et lorsque la chaîne est interrompue ou terminée par un ou plusieurs radicaux arylènes, il s'agit de préférence du radical phénylène, étant entendu que terminée concerne l'une quelconque des deux extrémités de Y.

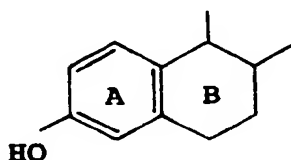
Lorsque RA ou RA' représente un radical alkyle, il peut s'agir du radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthyl pentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl 3-éthylpentyle.

Les radicaux précités peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux ayles tel que phényle, furyle, thiénylène, de préférence un radical phényle, par un ou plusieurs radicaux alkylamino ou dialkylamino tel que diméthylamino ou par un ou plusieurs carboxyles estérifiés par exemple par un méthoxycarbonyle ou un éthoxycarbonyle, par un ou plusieurs atomes d'halogène par exemple le fluor, le chlore ou le brome.

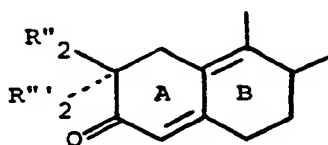
On peut citer notamment les radicaux 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyle ou 2-chloro 2-méthylpropyle.

Lorsque RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, il s'agit d'un hétérocycle saturé, de préférence une pyrrolidine ou une pipéridine, éventuellement substitué par un radical alkyle tel que méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, de préférence méthyle ou éthyle ou d'un hétérocycle insaturé, de préférence un pyrrole ou une pyridine éventuellement substitué par un radical alkyle tel que méthyle, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, de préférence une morpholine, une pipérazine ou une pyrimidine, éventuellement substitué par un radical alkyle, de préférence méthyle ou éthyle.

Les composés de formule (I) préférés de l'invention sont ceux dans laquelle les cycles A et B représentent le groupement :



et ceux pour lesquels A et B représentent le groupement



dans lequel R''₂ ou R''₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, de préférence un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de l'invention on peut citer particulièrement les composés de formule (I) pour lesquels Z est une simple liaison et plus particulièrement ceux pour lesquels R₁₇ est un radical hydroxyle.

Parmi les composés de l'invention on peut citer notamment les composés de formule (I) pour lesquels R₁₇ est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propyne.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I) pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène et ceux pour lesquels X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène et ceux pour lesquels X représente un radical phénylénioxy et Y représente une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer ceux pour lesquels :

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,

- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,

- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

Parmi les composés préférés de l'invention on peut donc naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

- le N-(2-diméthylaminoéthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanamide,

- le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzène octanamide,

- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-triène-undécanamide,

- le N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-Nor-11bêta-(17alphapregna-1,3,5(10)-triène-20-yne) undécanamide,

- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-triène-20-yn-11bêta-undécanamide,

- le [[8-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide,

- le N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide,

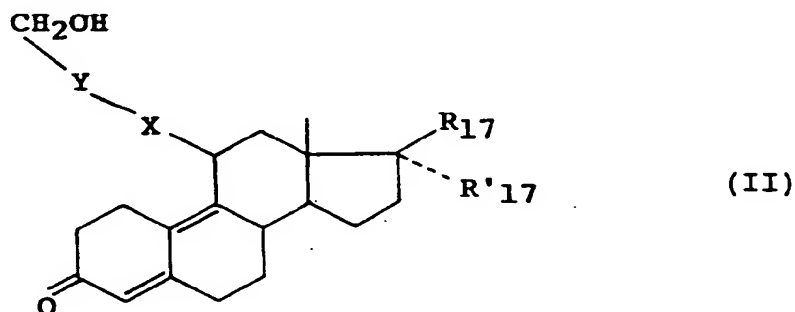
- le N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide,

- le 2-[[7-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phényl] 6-heptyl] oxy] N-butyl N-méthyl acétamide,

- le 3,17bêta-dihydroxy N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl undécanamide,

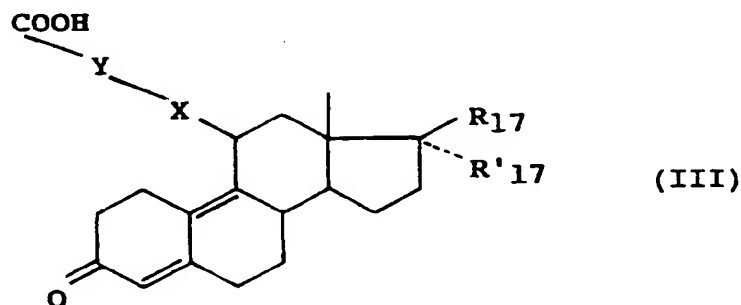
- le 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phényl] N-butyl N-méthyl octynamide.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

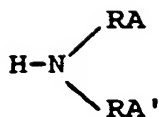


dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification que précédemment, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :

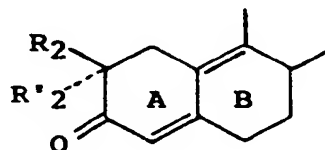


dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification que précédemment que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :

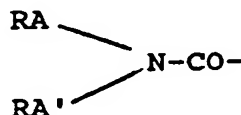


(IV)

dans laquelle RA et RA' ont la même signification que précédemment, pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement

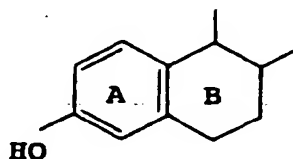


dans lequel R₂ et R'₂ sont un atome d'hydrogène,
- soit à une réaction d'introduction du radical



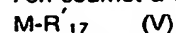
pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthylénoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré :

- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,
- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R₁₇ représente une fonction acyloxy, pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R₁₇ a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),
- soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R₂ et R'₂ représente un atome d'hydrogène,
- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré, l'on soumet à une réaction d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle en position 3, puis si désiré,

soit, lorsque R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :



dans laquelle M représente un atome métallique et R'₁₇ a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

soit, lorsque R₁₇ est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.

Les composés de formule (I) sont des 19-Nor stéroïdes ayant :

- soit une chaîne en 11bêta comportant une fonction amide substituée ; ces composés sont alors choisis parmi les composés de formule (Ia) et (Ib), définis ci-dessus,

- soit une chaîne en 11bêta comportant une fonction carbamate substituée ; ces composés sont alors choisis parmi les composés de formule (I'a) et (I'b), définis ci-dessus.



Les composés de formule (I'a) sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (II), soit avec un activateur de la fonction hydroxyle, par exemple le phosgène, puis avec une amine primaire ou secondaire de formule (IV), dans un solvant neutre tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium ou la méthylamine, soit avec un isocyanate de formule $RA-N=C=O$, pour obtenir alors un produit dans lequel le radical RA' est un atome d'hydrogène.

Les composés de formule (Ia) sont obtenus en faisant réagir un composé de formule (III) activé par exemple sous forme d'anhydride mixte par action d'un agent tel qu'un chloroformiate, par exemple le chloroformiate d'isobutyle, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple la N-méthylmorpholine, dans un solvant anhydre tel qu'un solvant chloré, par exemple le chlorure de méthylène, avec l'amine de formule (IV).

Le produit de formule (III) est obtenu à l'aide d'un agent d'oxydation tel que, par exemple, le mélange CrO_3 -acide sulfurique dans un solvant neutre tel, que par exemple, l'acétone.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention :

Les composés de formule (II) comprennent une chaîne en 11bêta terminée par une fonction alcool choisie dans le tableau suivant :

	X	Y	-CH ₂ OH
25		$-(CH_2)_7$	-CH ₂ OH
	"	$-C\equiv C-(CH_2)_5$	-CH ₂ OH
	"	$-C\equiv C-(CH_2)_5-O-CH_2$	-CH ₂ OH
30		$-(CH_2)_5-O-CH_2$	-CH ₂ OH
	"	$-(CH_2)_7$	-CH ₂ OH
35	$-CH_2$	$-(CH_2)_9$	-CH ₂ OH
	"	$-(CH_2)_7-O-CH_2$	-CH ₂ OH

comme illustré dans les exemples ci-après,

les composés de formule (III) comprennent une chaîne en 11bêta, terminée par une fonction acide carboxylique, correspondant au produit d'oxydation d'une chaîne choisie parmi les chaînes en 11bêta terminée par une des fonctions alcool citées ci-dessus,

le composé de formule (IV) est choisi parmi les amines :

butylamine, méthylbutylamine, diméthylamine, méthylisopropylamine, méthyldiméthylaminoéthylamine, méthylbenzylamine, pyrrolidine ou N-méthylpipérazine, qui sont des produits connus.

Lorsque (Ia) ou (I'a) a une cétone en 17, on obtient le stéroïde hydroxylé en 17bêta correspondant, par action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol ou l'hydrure de triterbutoxylithium aluminium dans le tétrahydrofurane.

Lorsque (Ia) ou (I'a) a une fonction hydroxy en 17, on obtient le stéroïde acyloxy en 17bêta correspondant, par action d'un agent d'acylation, par exemple d'acétylation tel que l'anhydride acétique dans la pyridine, en présence éventuellement de 4-diméthylaminopyridine.

Lorsque (Ia) ou (I'a) a une fonction acyloxy en 17, on obtient le stéroïde hydroxylé en 17bêta correspondant, par action d'un agent de saponification, tel que la potasse en milieu alcoolique.

Lorsque (Ia) ou (I'a) a un ou deux atomes d'hydrogène en position 2 ou (et) 2', on obtient le stéroïde correspondant mono ou dialkylé en 2 et 2' par action d'un agent d'alkylation, de préférence de méthylation tel que l'iodure de méthyle.

Les composés de formule (Ib) et (I'b) qui sont des stéroïdes dérivés de l'oestradiol ayant une chaîne en

11b β comportant respectivement une fonction amide substituée ou une fonction carbamate substituée, sont obtenus à partir des composés de formule (Ia) et (I'a) respectivement, par action d'un agent d'aromatisation tel que l'hydroxyde de palladium sur magnésie au sein du méthanol ou bien le mélange bromure d'acétyle-anhydride acétique, à une température ne dépassant pas la température ambiante, suivie d'une réaction de saponification ménagée avec par exemple de la potasse dans le méthanol, du bicarbonate de sodium ou bien du méthanol en présence d'acide chlorhydrique.

Lorsque (Ib) ou (I'b) a un groupement hydroxylé en position 3, on obtient le stéroïde alkylé correspondant par action d'un réactif d'alkylation tel qu'un iodure d'alkyle ou un sulfate d'alkyle par exemple le sulfate de méthyle ou le stéroïde acylé correspondant par action d'un réactif d'acylation usuel tel qu'un halogénure d'acyle par exemple le chlorure d'acétyle.

Lorsque (Ib) ou (I'b) a une fonction cétone en 17, on obtient :

- le stéroïde 17b β hydroxylé correspondant, dans les conditions décrites ci-dessus, pour la ou I'a, par exemple par action d'un agent de réduction tel que le borohydrure de sodium dans un solvant neutre tel que le méthanol,

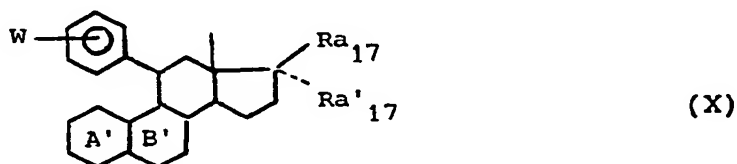
- le composé de formule Ib ou I'b correspondant comportant un radical R'₁₇ que représente un radical alkyle, alcényle ou alcynyle, éventuellement substitué, en utilisant comme complexe, par exemple, un complexe du lithium, selon le procédé décrit dans la demande de brevet EP 57115.

Lorsque (Ib) ou (I'b) a une fonction hydroxy en 17, on obtient le stéroïde 17b β acyloxy correspondant, par action d'un agent d'acylation sélective par exemple l'anhydride acétique dans la pyridine.

Lorsque R_A ou R'_A est un atome d'hydrogène, on obtient le produit alkylé correspondant, par action d'un halogénure d'alkyle, par exemple un iodure de méthyle ou d'éthyle, le bromure de méthyle ou d'éthyle dans un solvant tel que le tétrahydrofurane.

Il est bien entendu que si R'₁₇ comprend un radical alkyle, alcényle ou alcynyle substitué par une fonction réactive, celle-ci peut être provisoirement protégée par les méthodes usuelles,

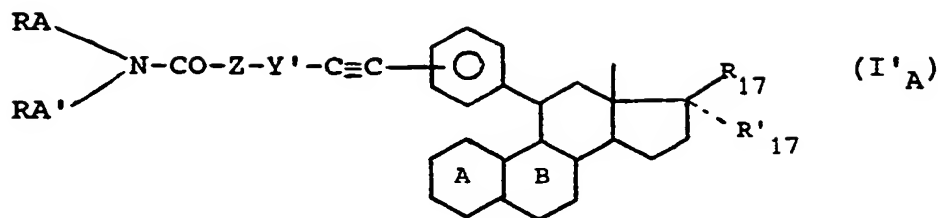
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés (I') correspondant aux produits de formule (I) dans lesquels X représente un radical arylène et Y représente une chaîne aliphatique éventuellement liée au groupe arylène par une double ou une triple liaison et comportant au moins 3 atomes de carbone ou liée au groupe arylène par un atome d'oxygène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (X) :



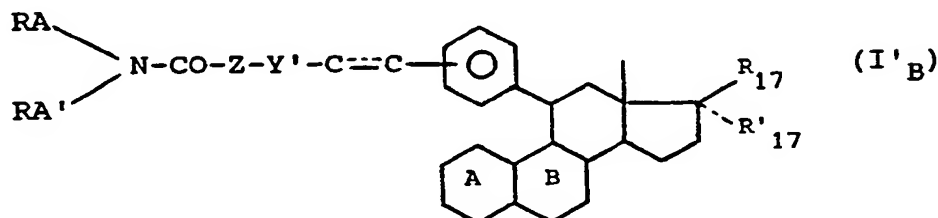
dans laquelle W représente soit un radical OH soit un radical -C \equiv CH, les cycles A' et B', Ra₁₇ et Ra'₁₇ ayant les mêmes significations que celles indiquées précédemment pour les cycles A et B, R₁₇ et R'₁₇ et dans lesquelles les fonctions réactives en 3 et en 17 sont éventuellement protégées ou bien, dans le cas où W représente un radical -C=CH à l'action d'un agent halogéné de formule (XI) :



dans laquelle Hal est un atome d'halogène, Z, RA et RA' ont la même signification que précédemment et Y' représente la chaîne aliphatique Y ci-dessus comportant 2 atomes de carbone en moins, en présence d'une base forte et soumet le cas échéant à l'action d'un agent de déprotection, pour obtenir le produit de formule (I'a) :



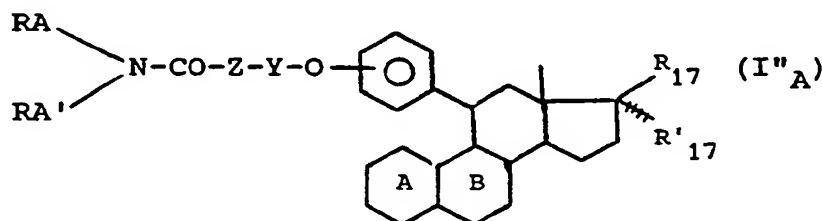
10 produit que, si désiré, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale de la triple liaison pour obtenir le produit de formule (I'B) :



ou bien, dans le cas où W représente un radical -OH, à l'action d'un dérivé halogéné de formule (XII) :



30 dans laquelle Hal, Y, Z, RA et RA' ont la signification indiquée précédemment, en présence d'un agent alcalin, puis soumet le cas échéant, à l'action d'un agent de déprotection pour obtenir un produit de formule (I''A) :



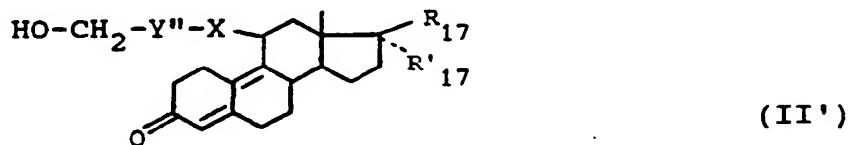
45 produit que si désiré, lorsque Y représente une chaîne aliphatique insaturée, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale, et produits de formule (I'A), (I'B), (I''A) que si désiré l'on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées ci-dessus pour (Ia), (I'a), (Ib), (I'b).

Selon un mode préféré du procédé de l'invention décrit ci-dessus :

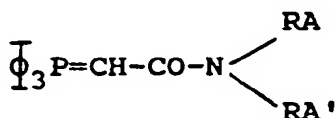
- les groupements de protection éventuels des fonctions hydroxyles en 3 et en 17 sont choisis parmi les groupements usuels tels que tétrahydropyrannyle et tertibutyle,
- l'atome d'halogène que représente Hal est par exemple un atome de brome, de chlore ou d'iode,
- la base forte utilisée est par exemple le butyllithium ou l'hydrure de sodium,
- l'agent alcalin utilisé est un hydroxyde alcalin par exemple la soude,
- le déblocage des fonctions protégées est effectué à l'aide d'un agent d'hydrolyse usuel tel que l'acide chlorhydrique,
- la réduction éventuelle de la triple liaison est effectuée soit à l'aide d'hydrogène en présence de palladium sur charbon actif, sulfate de baryum et éventuellement une base telle que la pyridine ou la quinoléine, dans le cas d'une réduction partielle, soit à l'aide d'hydroxyde de palladium seul dans le cas d'une réduction totale,

- dans les composés de formule (X) utilisé au départ, le radical W est en position para.

Selon une variante des procédés décrits ci-dessus, les produits de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et Y représente une chaîne aliphatique linéaire terminée par un radical vinyène précédant la fonction amide peuvent être obtenus en soumettant un produit de formule (II') :



correspondant au produit de formule (II) dans laquelle Y'' représente la chaîne aliphatique Y ci-dessus comportant 2 atomes de carbone en moins, à un agent d'oxydation pour obtenir l'aldéhyde correspondant, que l'on soumet à un phosphorane de formule :



- Les produits de formule (I) dans laquelle Y représente une chaîne aliphatique ramifiée peuvent être préparés par alkylation des produits de formule (I) dans laquelle Y représente une chaîne aliphatique linéaire après avoir, le cas échéant, bloqué les fonctions réactives en 3 et en 17. L'alkylation est effectuée par exemple à l'aide d'un halogénure d'alkyle tel que l'iodure de méthyle, en présence de lithium diisopropylamide.

- Les produits de formule (III) peuvent être préparés par hydrolyse alcaline des produits correspondants comportant en position 11 une chaîne -X-Y-CN, produits obtenus à partir des produits de formule (II') tels que définis ci-dessus dont on protège les fonctions hydroxyles puis que l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation tel qu'un halogénure alcalin par exemple l'iodure de sodium puis un cyanure alcalin tel que le cyanure de potassium.

Des exemples de telles préparations sont données ci-dessous dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence que

- les composés de formule (Ia) et (I'a) possèdent des activités glucocorticoïdes ou antiglucocorticoïdes, progestomimétiques ou antiprogestomimétiques, androgènes ou antiandrogènes, antiminéralocorticoïdes, oestrogènes ou antioestrogènes,

- les composés de formule (Ib) et (I'b) possèdent en particulier une remarquable activité anti-oestrogène et des propriétés anti-prolifératives, comme le montrent les résultats des tests donnés plus loin.

Ces propriétés rendent les composés de formule (Ia) et (I'a) utilisables pour lutter contre les effets secondaires des glucocorticoïdes ; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

Ces produits peuvent également présenter un intérêt dans le traitement de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux ou comme agents d'interruption de grossesse.

Ces produits peuvent ainsi être utilisés comme inducteurs de règles chez la femme et plus généralement chez les animaux femelles à sang chaud.

Les produits sont alors administrés pendant les périodes où la progestérone joue un rôle physiologique essentiel, c'est-à-dire notamment pendant la phase lutéale du cycle, au moment de la nidation (ou implantation de l'embryon) et pendant la grossesse. Une méthode de contraception selon l'invention consiste à administrer à la femme un au moins des produits de formule (Ia) ou (I'a) pendant 1 à 5 jours se situant préférentiellement à la fin du cycle. Ce produit est administré alors préférentiellement par la voie orale ou in vagino mais il peut également être utilisé par la voie parentérale. Les produits peuvent

égal ment être utilisés par la voie nasale.

Les produits de formule (Ia) et (I'a) possédant des propriétés anti-progestomimétiques peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes.

5 Leurs actions sur les sécrétions hypophysaires rendent les produits utilisables dans la ménopause.

Ces produits peuvent également être utilisés dans la synchronisation de l'oestrus chez les animaux d'élevage, en particulier les bovins et les ovins.

Les produits peuvent également être utilisés pour contrôler la fertilité des animaux familiers tels que chiens ou chats.

10 Les composés de formule (Ia) et (I'a) peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés antiandrogènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de 15 l'hirsutisme et de l'acné. Ils peuvent également être utilisés pour la contraception chez l'homme.

Les composés de formule (Ia) et (I'a) qui possèdent des propriétés oestrogènes les rendent utilisables également dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels ainsi que le traitement de la ménopause et de l'ostéoporose.

20 Les propriétés anti-oestrogènes et anti-prolifératives des composés de formule (Ib) et (I'b) les rendent utilisables dans le traitement des carcinomes hormono-dépendants, comme par exemple les carcinomes mammaires et ses métastases et dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.

L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) à titre de médicaments.

25 Parmi les médicaments de l'invention on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie expérimentale et tout particulièrement les produits des exemples 8, 16, 19, 21, 35, 37, 43, 46, 55, 71 et 75.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 1 mg à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus.

30 Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

35 Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

40 Les composés de formule (II) ou (III) sont des produits nouveaux et l'invention a donc également pour objet les composés de formule (II) et (III) à titre de produits intermédiaires nouveaux.

Les composés de formule (II) sont préparés selon un mode opératoire dont un exemple est donné plus loin. D'une manière générale, les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma suivant :

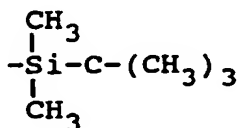
On fait réagir en présence d'un sel de cuivre, le dérivé magnésien d'un alcool halogéné de formule (VI)

:

45 $\text{hal-X-Y-CH}_2\text{OR}$ (VI)

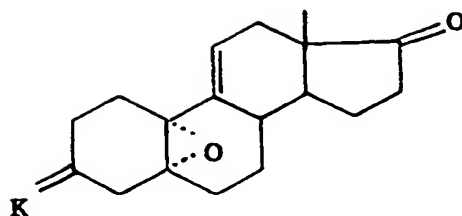
dans laquelle X et Y ont la signification donnée précédemment, hal est un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome et R est soit un atome d'hydrogène soit un groupement protecteur de la fonction alcool par exemple un groupement :

50



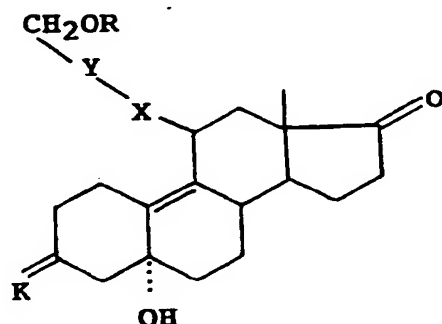
55

sur un composé de formule (VII) :



(VII)

10 dans laquelle K est un groupement protecteur de la fonction cétone en 3 tel qu'un céta cyclique, pour obtenir le produit de formule (VIII) :



(VIII)

25

que l'on soumet, si désiré,

- soit au dérivé lithien du produit de formule (IX) :

$H-R'_{17}$ (IX)

30 dans laquelle R'_{17} a la signification donnée précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène

- soit à un agent de réduction, puis éventuellement à un agent d'acylation,

et que l'on soumet à un agent de déshydratation et d'hydrolyse susceptible de libérer la fonction 3-céto delta-4 et la fonction alcool pour obtenir le composé de formule (II).

35 Les produits de formule (VII) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont des produits connus. Leur préparation est décrite par exemple dans le brevet EP 0057115.

Les produits de formule (X) nécessaires à la mise en oeuvre du procédé sont décrits notamment dans la demande de brevet européen EP 0 245 170. Des exemples spécifiques de préparation de produits de formule (X) sont décrits ci-après dans les exemples.

Des exemples de préparation des produits (XI) et (XII) figurent ci-après dans la partie expérimentale.

40 Parmi les produits nouveaux de formule (II) préférés de l'invention, on peut citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

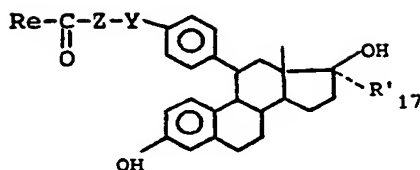
- la 17bêta-acétyloxy 11bêta-[(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-diène-3-one,
- la 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione,
- la 11bêta-(8-hydroxyoctyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

45 Parmi les produits nouveaux de formule (III) préférés de l'invention, on peut citer ceux dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et plus particulièrement :

- l'acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- l'acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- l'acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

50 En plus, les exemples suivants qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention :

55



Y	Z	Re	R' 17
$C\equiv C-(CH_2)_5$	-		H
"	-		H
"	-		H
"	-		H
"	-		H

Y	Z	Re	R' 17
$C\equiv C-CH_2-O-CH_2$	-		H
$C\equiv C-CH_2-O-CH_2$	-		H
$-(CH_2)_7$	-		

PREPARATION 1 : 17bêta-acétyloxy 11bêta-[4-(2-hydroxy méthyl) [phényl] estra-4,9-diène-3-one.

STADE A : (5alpha,11bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[4-[2-[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] méthyl] phényl] estr-9-ène-3,17-dione.

Préparation du magnésien :

A une suspension de 1,4 g de magnésium en tournures dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 19,9 g du dérivé bromé obtenu à la préparation 9, en solution dans 60 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 1 heure à 50° C.
Titre = 0,85 mole/litre.

Condensation :

On agite, pendant 10 minutes à température ambiante 4,5 g de 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha,10alpha-époxy estr-9,11-ène-3,17-dione obtenu selon EP 0057115 (ex. 7), en solution dans 45 cm³ de tétrahydrofurane et 0,4 g de chlorure de cuivre. On ajoute, en 20 minutes 50 cm³ du magnésien obtenu ci-dessus, sans dépasser 27° C. Après 1 heure 30 d'agitation, on verse dans une solution glacée de chlorure d'ammonium.

La phase aqueuse est extraite 1 fois avec de l'acétate d'éthyle et 3 fois avec du chlorure de méthylène, on obtient 15,423 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-

3)). On obtient 6,29 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 5	3508 cm ⁻¹
C = O	1733 cm ⁻¹
Aromatique	1510 cm ⁻¹
O-Si probable.	

STADE B : (5alpha,11bêta,17bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5,17-dihydroxy 11-[4-[2-[[[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] méthyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

A une solution de 6,15 g du produit obtenu au stade A dans 100 cm³ de méthanol, on introduit en 15 minutes 6 g d'hydruure de bore et de sodium. On agite pendant 2 heures et verse dans 500 cm³ d'eau, extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec et obtient 6,17 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 17	3611 cm ⁻¹
OH en 5	3508 cm ⁻¹
Aromatique	1509 cm ⁻¹
O-Si probable	

STADE C : (11bêta,17bêta) 17-acétyloxy 11-[4-(2-méthyl) phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

a) Acétylation.

A une solution de 6,1 g du produit obtenu au stade B, dans 52 cm³ de pyridine et 1,15 g de diméthyl aminopyridine, on ajoute 5,2 cm³ d'anhydride acétique. On agite 20 minutes et coule dans 200 cm³ d'une solution glacée de bicarbonate de sodium, on agite 10 minutes puis on extrait avec du chlorure de méthylène, on évapore les solvants à sec et obtient 6,828 g de produit amorphe.

b) Hydrolyse.

Le produit obtenu ci-dessus est repris avec 40 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 50 cm³ d'éthanol. On agite pendant 1 heure à température ambiante et concentre de moitié sous pression réduite. On dilue par 100 cm³ d'eau, et extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice, (éluant : cyclohexane-acétale d'éthyle (1-1)). On obtient 3,39 g de produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)	
OH	3618 cm^{-1}
C = O	1728 cm^{-1} OAC
Diénone	1656 1602
Aromatique	1509 cm^{-1}

PREPARATION 2 : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-diènepentanoïque

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha-hydroxy 11bêta-(5-hydroxy pentyl) estr-9-ène-3,17-dione.

Préparation du magnésien de 1-chloro 5-pentanol.

A une solution de $24,6 \text{ cm}^3$ de 1-chloro 5-propanol dans 246 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute en 20 minutes à -20°C , 300 cm^3 d'une solution $0,67 \text{ M/litre}$ de magnésien de 2-chloropropane dans le tétrahydrofuranne, on agite 20 minutes à -20°C , on ajoute alors $7,3 \text{ g}$ de magnésien en copeaux puis $0,5 \text{ cm}^3$ de dibromoéthane, on chauffe au reflux pendant 1 heure, rajoute $0,5 \text{ cm}^3$ de dibromo-éthane et poursuit le reflux pendant 2 heures, on ramène à température ambiante. On obtient la solution de magnésien recherché titrant $0,18 \text{ M/litre}$.

Condensation :

A un mélange de 12 g d'époxy de 5,10alpha obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) et 600 mg de chlorure cuivreux dans 150 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute, à -5°C , goutte à goutte, 570 cm^3 du magnésien préparé ci-dessus, agite encore 30 minutes puis verse sur un mélange de 250 cm^3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 250 g de glace. On extrait avec du chloroforme, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (35 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (85-15)). On obtient $13,5 \text{ g}$ de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl_3)	
17 céto	1733 cm^{-1}
OH primaire	3623 cm^{-1}
OH en 5	3567 cm^{-1}
C = C	1625 cm^{-1}

STADE B : 11bêta-(5-hydroxy pentyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On agite pendant 1 heure 30 minutes, 5 g du produit obtenu au stade A, 110 cm^3 d'éthanol et 28 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N . On alcalinise à $\text{pH} \approx 9$, avec de l'ammoniaque concentré. On évapore à sec et reprend avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu ($4,8 \text{ g}$) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (85-15)). On obtient $3,97 \text{ g}$ de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH primaire	3264 cm ⁻¹
cétone en 17	1736 cm ⁻¹
diénone	1656 cm ⁻¹ - 1602 cm ⁻¹

STADE C : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-diènepentanoïque.

A une solution de 2,9 g du produit obtenu au stade B, dans 140 cm³ d'acétone refroidie à -4 °C, on ajoute en 25 minutes à 0 °/-4 °C, 7 cm³ de réactif d'Heilbron-Jones, on agite encore 5 minutes à 0 °C puis détruit l'excès de réactif par addition de 2,5 cm³ de méthanol et ajoute une solution de 22 g de carbonate de baryum dans 220 cm³ d'eau. On agite pendant 1 heure à température ambiante, filtre les sels minéraux, les lave avec 5 fois 200 cm³ d'acétone. On évapore l'acétone et extrait la phase aqueuse avec 4 fois 200 cm³ de chlorure de méthylène, lave à l'eau, au chlorure de sodium en solution saturée et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 3,4 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
17 céto	1736 cm ⁻¹
C = O	1709 cm ⁻¹
cétone conjuguée	1657 cm ⁻¹
C = C	1602 cm ⁻¹

PREPARATION 3 : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneheptanoïque

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha-hydroxy 11bêta-(7-hydroxy heptyl) estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 2, en utilisant 14,4 g de 1-chloro 7-heptanol (obtenu selon la préparation 10) à partir de 13,9 g de l'époxyde 5(10)alpha obtenu selon EP 0057115 (ex. 7).

On obtient 26,9 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (85-15-0,4), on obtient 9 g de produit recherché que l'on chromatographie à nouveau (éluant : acétate d'éthylecyclohexane-triéthylamine (60-40-0,4). On obtient 8,17 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
17 céto	1733 cm ⁻¹
Alcool primaire	3622 cm ⁻¹
Alcool tertiaire OH	3508 cm ⁻¹

STADE B : 11bêta-(7-hydroxyheptyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 2, à partir de 2,5 g du produit obtenu au stade précédent. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)) 1,935 g de produit recherché.

EP 0 384 842 A1

Spectre IR :	
CH ₂ OH	3626 cm ⁻¹
17 céto	1734 cm ⁻¹
diénone	1654 - 1602 cm ⁻¹

5

10 **STADE C** : Acide 3,17-dioxo 11béta-estra-4,9-dièneheptanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2, à partir de 3,2 g de produit obtenu comme au stade B. On obtient 3,04 g de produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

15

PREPARATION 4 : 17béta-acétyloxy 11béta-[4-(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

20 **STADE A** : (5alpha,11béta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[4-[8-[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 3,171 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 9,9 g de diméthyl tert-butyl silyl octanyloxy bromobenzène préparation 11. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 4,127 g de produit recherché.

25

Spectre IR : (CHCl₃)

30

OH type 5-OH	3510 cm ⁻¹
Aromatique	1510 cm ⁻¹
O-Si +	836 cm ⁻¹
17 céto	1733 cm ⁻¹

35

40 **STADE B** : (5alpha,11béta,17béta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5,17-dihydroxy 11-[4-[8-[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de la préparation 1, à partir de 2,62 g obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 2,6 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

45

Spectre IR : (CHCl ₃) sur produit chromatographié	
Absence de C = O	
Oh en 17	3612 cm ⁻¹
OH en 5	3508 cm ⁻¹
Aromatique	1509 cm ⁻¹ - 1472 cm ⁻¹
O-Si	

50

55

STADE C : (5alpha,11béta,17béta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 17-acétyloxy 5-hydroxy 11-[4-[8-[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] octyl] phényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme en a) du stade C de la préparation 1. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 2,58 g de produit attendu.

5

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1728 cm ⁻¹
OH en 5	3508 cm ⁻¹
Aromatique	1508 cm ⁻¹
O-Si	

10

15 **STADE D** : (11béta,17béta) 17-acétyloxy 11-[4-(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme en b) du stade C de la préparation 1, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)) 1,2 g de produit attendu.

20

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence de O-Si

OH 3622 cm⁻¹

C=O 1728 cm⁻¹

25

diènone { 1656 cm⁻¹
1602 cm⁻¹

Aromatique 1509 cm⁻¹

30

PREPARATION 5 : Acide 17béta-acétyloxy 3-oxo 11béta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

35

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 11béta-[11- [[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] 5alpha-hydroxy estr-9-ène-3,17-dione.

40 On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 17,5 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 500 cm³ d'une suspension 0,32 M dans le tétrahydrofurane de bromure de 11-(diméthyltert-butylsilyloxy) undécyl magnésien (préparé selon brevet ICI 85-100658). On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5 puis 5-5)) 15,3 g de produit attendu.

45

Spectre IR : (CHCl ₃)	
5-hydroxy	3510 cm ⁻¹
17 céto	1733 cm ⁻¹

50

STADE B : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha,17béta-dihydroxy 11béta-[11-[[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] estr-9-èn-3-one.

55

On opère comme au stade B de la préparation 1 à partir de 15,2 g du produit obtenu au stade A. On obtient 14,863 g de produit attendu, que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 17	3613 cm ⁻¹
OH en 5	3508 cm ⁻¹
O-Si	
Aliphatiques intenses.	

STADE C : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 17bêta-acétyloxy 11bêta-[11-[[diméthyl (1,1-diméthyl éthyl) silyl] oxy] undécyl] 5alpha-hydroxy estr-9-èn-3-one.

On agite 4 heures 30 à température ambiante 13,335 g de produit obtenu au stade B, 53 cm³ de pyridine et 26 cm³ d'anhydride acétique. On glace et neutralise en ajoutant, en 45 minutes, du bicarbonate de sodium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On obtient 15 g de produit que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 5	3515 cm ⁻¹
C = O	1728 cm ⁻¹

STADE D : 17bêta-acétyloxy 11bêta-(11-hydroxy undécyl) estra- 4,9-dièn-3-one.

On agite pendant 2 heures 45 minutes, 15 g du produit obtenu au stade C, 300 cm³ de méthanol et 75 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute 20 cm³ d'ammoniaque concentré et évapore le méthanol sous vide. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous vide.

On obtient 12,75 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), on recueille 8,37 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH libre + associé 3613 cm⁻¹

C=O 1729 cm⁻¹

diènone { 1654 cm⁻¹
1601 cm⁻¹

STADE E : Acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 1, à partir de 8,37 g du produit obtenu au stade D ci-dessus, on obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)) 6,67 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Présence d'acide d'après région OH

C=O { 1728 cm⁻¹
1712 cm⁻¹

diènone { 1654 cm⁻¹
1600 cm⁻¹

Aliphatiques très intenses.

PREPARATION 6 : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.**STADE A** : 11bêta-(11-hydroxy undécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On agite 1 heure 15 à température ambiante, 1 g de produit obtenu comme au stade A de la préparation 5, 20 cm³ de méthanol et 5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On alcalinise à pH = 9 avec de l'ammoniaque concentrée puis évapore à sec sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. L'extrait sec est chromatographié sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On obtient 670 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
Présence d'acide d'après région OH	
OH	3623 cm ⁻¹
17 céto	1736 cm ⁻¹
diènone	1656 cm ⁻¹ 1602 cm ⁻¹

STADE B : Acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2, à partir de 10,4 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus, et on obtient 12,4 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
Absence d'alcool	
C = O	1736 cm ⁻¹ 1709 cm ⁻¹
diènone	1656 cm ⁻¹ 1601 cm ⁻¹
Présence d'acide d'après la région OH.	

PREPARATION 7 : Acide 17bêta-hydroxy 3-ox 17-(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

5 **STADE A** : 3,3-diméthylcétal de 5alpha,10alpha-époxy estr-9,11-ène-3,17-dione.

A une solution de 5 kg de 3,3-diméthylcétal estra-4,9-dièn-17-one (BF 1514086) dans 25 litres de chlorure de méthylène et 25 cm³ de pyridine, on ajoute 430 g d'hexachloracétone et 1,3 litre d'eau oxygénée à 200 volumes. On agite pendant 24 heures à 16-18 °C, puis on coule la solution dans un
10 mélange de 1,400 k de thiosulfate de sodium et 50 litres d'eau déminéralisée. On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 7,29 kg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 **STADE B** : 3,3-diméthylcétal de 11bêta-(11-diméthyl tert-butyl silyloxy undécyl) 5bêta-hydroxy 9-ène-3,17-dione.

A 600 cm³ de magnésien de bromo undécyloxy diméthyl tert-butyl silane (brevet ICI 85-100658) dans 500 cm³ de tétrahydrofurane refroidi à 0 °C, on ajoute 1,58 g de chlorure cuivreux, on agite pendant 30
20 minutes puis on refroidit à -30 °C et ajoute en 15 minutes une solution de 18,17 g de produit obtenu comme au stade A, en solution dans 87 cm³ de tétrahydrofurane. On agite pendant 3 heures 30 à température ambiante, puis coule dans une solution de chlorure d'ammonium à 0 °C, on agite 10 minutes puis extrait à l'acétate d'éthyle et ensuite au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées à
25 l'eau saturée de chlorure de sodium, séchées puis évaporées à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (123 g) sur silice, (éluant : chlorure de méthylèneacétate d'éthyle (9-1) à 1 % de triéthylamine). On obtient 5,19 g de produit attendu utilisable tel quel pour le stade suivant.

STADE C : 17bêta-hydroxy 11bêta-(11-hydroxy undécyl) 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

30 On refroidit à -70 °C, 84 cm³ de butyl lithium dans l'hexane (1,6 mol/litre) et ajoute lentement 84 cm³ de tétrahydrofurane puis, on fait barboter du méthyl acétylène de façon à maintenir la température inférieure à -50 °C après 10 minutes la température redescend à -70 °C. On arrête le barbotage et agite 30 minutes à -70 °C. On ajoute 4,18 g de produit obtenu au stade B en solution dans 80 cm³ de
35 tétrahydrofurane. On laisse revenir à température ambiante. On agite 1 heure dans ces conditions puis coule dans une solution de chlorure d'ammonium à 0 °C. On extrait acétate d'éthyle puis chlorure de méthylène, lave, sèche et amène à sec sous pression réduite. On reprend l'extrait sec obtenu (6 g) dans 50 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agite pendant 1 heure à température ambiante. On dilue avec 100 cm³ d'eau puis extrait avec du chloroforme et évapore à sec. On chromatographie le résidu
40 obtenu (4,9 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 2,25 g de produit attendu.

Analyse pour C ₃₂ H ₄₈ O ₃		
	C %	H %
% calculés	79,95	10,06
% trouvés	79,9	10,1

50 **STADE D** : (11bêta,17bêta) 17-acétyloxy 11-(11-hydroxy undécyl) 17-(1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

55 a) Diacétylation.

On agite pendant 18 heures à 20 °C, une solution de 5,07 g de produit obtenu comme au stade C de l'exemple 9 dans 48 cm³ de pyridine, 1 g de 4-diméthylamino pyridine et 17,6 cm³ d'anhydride acétique.

On ajoute ensuite, 200 cm³ de glace puis neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite pendant 30 minutes, extrait avec du chlorure de méthylène, amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu 8 g sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 2,83 g de produit.

b) Mono-saponification.

On dissout 2,8 g du produit diacétylé dans 28 cm³ de méthanol avec 0,7 g de bicarbonate de potassium. On chauffe à 70 °C pendant 1 heure 30, on ajoute 100 cm³ d'eau glacée puis extrait au chlorure de méthylène. On évapore les solvants et on chromatographie le résidu (2,6 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 1,18 g de produit attendu utilisable tel quel pour le stade suivant.

STADE E : Acide (11bêta,17bêta) 17-acétyloxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11-estra-4,9-dièneundécanoïque.

A une solution de 460 mg de produit obtenu au stade A dans 24 cm³ d'acétone, on ajoute en 1 heure à 0 °C, 0,8 cm³ d'une solution préparée à partir de 57 cm³ d'acide sulfurique concentré, 67 g d'oxyde chromique et de l'eau pour compléter à 250 cm³.

On ajoute à la solution réactionnelle à 0 °C, 8 gouttes de méthanol, 28 cm³ d'eau et 8 g de carbonate de baryum. On agite pendant 1 heure à 0 °C, filtre l'insoluble, extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu (334 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 198 mg de produit attendu.

STADE F : Acide (11bêta,17bêta) 17-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11-estra-4,9-dièneundécanoïque.

On agite pendant 1 heure à température ambiante une solution de 722 mg de produit obtenu comme au stade B, dans 8 cm³ d'une solution 1M de potasse méthanolique. On ajoute ensuite 10 g de glace puis 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal, on extrait avec du chlorure de méthylène puis évapore à sec sous pression réduite. On obtient 593 mg de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

PREPARATION 8 : 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

STADE A : (5alpha,11bêta) 3-(1,2-éthane diyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[12-[(1,1-diméthyl éthyl) diméthylsilyl] oxy] dodécyl] estr-9-ène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 2,97 g de l'époxyde obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 12 g de magnésien de bromo dodécanoxy diméthyl tert-butyl silane (préparation 13), on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)), 5,24 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH

3510 cm⁻¹

C=O

1733 cm⁻¹

O-Si +

836 cm⁻¹

STADE B : 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 6 à partir de 5,2 g du produit obtenu au stade A. On

chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On obtient 2,78 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3625 cm ⁻¹
C=O	1736 cm ⁻¹ (17 acétate)
Diènone	{ 1656 cm ⁻¹ 1602 cm ⁻¹

PREPARATION 9 : Bromure de phénétoxy diméthyl tert-butyl silyl.

A une solution de 15 g d'alcool 4-bromophénéthylque dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à 0°/+5°C, 10,6 g d'imidazole, on ajoute en 30 minutes une solution de 14,33 g de diméthyl tert-butyl chlorosilane dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne à 0°C ± 2°C, on dilue le milieu avec 40 cm³ de tétrahydrofuranne puis agite 2 heures à température ambiante. On filtre l'insoluble, évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (32,89 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5), on obtient 24 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence	OH
Présence	O-Si +

PREPARATION 10 : 7-chloro 7-heptanol (utilisé au stade A de la préparation 3).

On agite pendant 2 heures 30 au reflux 44 g d'heptane diol, 400 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 150 cm³ de toluène et 50 cm³ d'eau. On recueille la fraction toluénique et ajoute à la fraction aqueuse 200 cm³ de toluène. On chauffe à nouveau pendant 5 heures à 85/90°C, on renouvelle la même opération que ci-dessus en ajoutant, cette fois, 200 cm³ de toluène et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à nouveau 5 heures puis refroidit, sépare la fraction organique que l'on réunit aux deux précédentes, on les lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite puis on distille à 70°C sous 0,5 mm de mercure, on obtient 37 g de produit recherché.

Analyse pour C ₇ H ₁₅ ClO = 150,65			
	C %	H %	Cl %
Calculés	55,81	10,03	23,53
Trouvés	55,8	10,2	23,8

Spectre IR :

OH primaire	3615 cm ⁻¹
-------------	-----------------------

PREPARATION 11 : Diméthyl tert-butyl silyl octyloxy bromobenzène.**STADE A : Chlorohexyloxy diméthyl tert-butyl silyl.**

5

A un mélange de 40,93 g de 1-chlorohexanol, 42,9 g d'imidazole et 102 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute à 15/18 °C, une solution de 56,07 g de chlorure de diméthyle tert-butyle silylé dans 114 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite pendant 15 heures à température ambiante. On essore le précipité et le chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5)). On obtient 74,28 g de produit attendu.

10

STADE B : Diméthyl tert-butyl silyl octyloxy bromobenzène.

15

a) Magnésien de chlorohexyloxy diméthyl tert-butyl silyl.

A une suspension de 0,871 g de magnésien et 271 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de 74,82 g de produit obtenu au stade A dans 300 cm³ de tétrahydrofuranne et on chauffe pendant 4 heures au reflux. On refroidit et on obtient le magnésien attendu titrant = 0,375 mol/litre.

20

b) Condensation :

25

A 640 cm³ de la solution de magnésien obtenue, on ajoute à -70 °C en 15 minutes : 50 g de Iodo éthyl bromobenzène (préparation 12) dans 500 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite en laissant revenir à température ambiante et maintient l'agitation pendant 15 heures. On ajoute 500 cm³ d'eau saturée de chlorure d'ammonium, on agite 15 minutes, décante, lave, sèche et évapore à sec la phase organique. On chromatographie le résidu (101,3 g) sur silice (éluant : cyclohexane), on obtient 39,5 g de produit attendu.

30

PREPARATION 12 : Iodure de 1-p-bromophénéthyle.**STADE A : Alcool 1-p-bromophénéthylque.**

35

A une solution de 95,2 g d'acide 4-bromophénylacétique dans 950 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute, en 35 minutes à 15/20 °C, 49 cm³ de complexe borane-diméthyl sulfure 10 M. On chauffe au reflux en 20 minutes et maintient 10 minutes, on refroidit et ajoute 50 cm³ d'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu, 102 g sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)).

40

STADE B : Para-toluène sulfonate de 1-p-bromophénéthyle.

45

A une solution de 41 g de l'alcool obtenu au stade A dans 102 cm³ de pyridine, on ajoute en 35 minutes à 5 °C ± 1 °C, 77,72 g de chlorure de tosyle. On agite encore 30 minutes à +5 °C puis laisse revenir à température ambiante. On précipite dans 500 cm³ d'eau saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à sec sous pression réduite, on obtient 71,4 g de produit attendu. F = 92 °C.

50

STADE C : Iodure de 1-p-bromophénéthyle.

55

A une solution de 71,4 g de p-toluène sulfonate obtenu au stade B dans 1400 cm³ d'acétone, on ajoute 45,12 g d'iodure de sodium et on chauffe jusqu'à un léger reflux que l'on maintient pendant 2 heures. On refroidit, essore le précipité, le lave à l'acétone et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu 80,5 g sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2)). On obtient 60,54 g

de produit attendu. $F \approx 40^\circ \text{C}$ utilisé tel quel.

PREPARATION 13 : Bromododecanoxy diméthyl tert-butyl silane.

A une solution de 10 g de 12-bromo 1-décanol dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 5,48 g d'imidazole, et en 10 minutes, 7,058 g de diméthyl tert-butyl chlorosilane en solution dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite pendant 1 heure à température ambiante, filtre l'insoluble et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5)). On obtient 13,57 g de produit attendu utilisable tel quel pour le stade A de l'exemple 15.

Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'OH

O-Si probable $\left\{ \begin{array}{l} 1257 \text{ cm}^{-1} \\ 837 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

Aliphatiques intenses.

EXEMPLE 1 : 4-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-diène-11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide

STADE A : 4-(17bêta-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-diène-11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide.

a) Oxydation :

on refroidit à 0°C une solution de 3,3 g du produit obtenu au stade C de la préparation 1, dans 200 cm³ d'acétone à laquelle on ajoute en 20 minutes, à $+2/+3^\circ \text{C}$, 6,36 cm³ d'une solution préparée à partir de 67 g d'oxyde chromique, 57 cm³ d'acide sulfurique et eau déminéralisée q.s.p. 250 cm³. On agite pendant 5 minutes puis ajoute 4 cm³ de méthanol et 16 g de carbonate de baryum. On agite pendant 1 heure en laissant revenir à température ambiante. On filtre, lave à l'acétone et évapore les solvants à sec, on obtient 3,282 g de résidu.

b) Amidification.

A une solution refroidie à -10°C de 3,282 g du produit obtenu ci-dessus dans 150 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute 3 cm³ de N-méthyl morpholine et 3,3 cm³ de chloroformiate d'isobutyle, on agite 30 minutes à -10°C et ajoute 3,3 cm³ de N-isopropyl méthylamine. On laisse la température remonter, agite 30 minutes et verse dans une solution glacée de bicarbonate de sodium, on agite pendant 10 minutes et extrait au chlorure de méthylène. On évapore les solvants à sec et chromatographie le résidu (7,6 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 2,151 g de produit recherché.

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

C=O	1728 cm^{-1}	OAC
Diènone	{ 1654 cm^{-1} 1608 cm^{-1}	
C=O	1624 cm^{-1}	Amide tertiaire
Aromatique	1509 cm^{-1}	

STADE B : 4-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide.

On agite pendant 1 heure, une solution de 0,5 g du produit obtenu au stade A, 15 cm^3 de méthanol et 336 mg de potasse. On refroidit à 0° C et neutralise par addition de 7,4 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N.

On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite, on chromatographie le résidu (459 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (9-1)). On obtient 0,288 g de produit recherché.

Analyse pour $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_3 = 461,65$			
	C %	H %	N %
% Calculés	78,05	8,52	3,03
% Trouvés	77,8	8,6	3,1

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

OH	3612 cm^{-1}
C=O	{ 1653 cm^{-1} 1623 cm^{-1}
Aromatique	{ 1570 cm^{-1} 1509 cm^{-1}

EXEMPLE 2 : 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn- 11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) benzèneacétamide

A une solution de 1,045 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 1, dans 20 cm^3 de méthanol, on ajoute 2 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur oxyde de magnésium. On chauffe au reflux pendant 30 minutes. On filtre le catalyseur, lave avec du méthanol, on évapore le filtrat à sec sous pression réduite et reprend le résidu 1,03 g avec 30 cm^3 de méthanol à la solution obtenue, on ajoute 980 mg de potasse en pastilles et on agite 45 minutes à température ambiante. On ajoute 50 g de glace et 20 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu 1,1 g est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)). On obtient 467 mg de produit recherché.

Analyse pour $C_{30}H_{39}NO_3 = 461,641$			
	C %	H %	N %
% Calculés	78,05	8,51	3,03
% Trouvés	78,2	8,5	2,9

Spectre IR : $CHCl_3$ (sur Nicolet)

OH	3602 cm^{-1} + associé
C=O	{ 1620 cm^{-1}
	{ 1580 cm^{-1} (ep.)
Aromatique	{ 1513 cm^{-1}
	{ 1501 cm^{-1} (max.)

EXEMPLE 3 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide

STADE A : N-butyl 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-diènepentanamide.

A une solution de 3,4 g de produit obtenu au stade C de la préparation 2 dans 64 cm^3 de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte à $-10^\circ/-15^\circ C$, 3,25 cm^3 de N-méthyl morpholine puis, 3,8 cm^3 de chloroformiate d'isobutyle. On agite pendant 30 minutes à $-10^\circ/-15^\circ C$, puis ajoute à cette température 4,1 cm^3 de N-butylamine. On laisse revenir à température ambiante et après 40 minutes, on ajoute 100 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on agite pendant 10 minutes. On décante, extrait avec du chlorure de méthylène lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (7 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)). Après évaporation à sec, on obtient 2,3 g de produit recherché.

Spectre IR : ($CHCl_3$)

Cétone en 17	1736 cm^{-1}
NH	3349 cm^{-1}
Amide II	1519 cm^{-1}
Diènone + C=C	{ 1602 cm^{-1}
	{ 868 cm^{-1}
Diènone + amide	1658 cm^{-1}

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

A une solution de 2,3 g du produit obtenu au stade A dans 25 cm^3 de chlorure de méthylène, on ajoute à $0^\circ/-5^\circ C$, 2,5 cm^3 d'anhydride acétique et 1,25 cm^3 de bromure d'acétyle, on agite 1 heure 20 à température ambiante puis verse sur un mélange de 150 cm^3 de solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 g de glace. On agite 15 minutes puis extrait avec du chlorure de méthylène amène à sec sous pression réduite, entraîne deux fois avec du toluène et obtient 2,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 2,3 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

5	Aromatiques	{	1610 cm ⁻¹
			1582 cm ⁻¹
			1494 cm ⁻¹
10	Amide secondaire	{	NH = 3449 cm ⁻¹
			Amide II 1518 cm ⁻¹
			C=O 1661 cm ⁻¹
15	Cétone en 17	{	1736 cm ⁻¹
			1408 cm ⁻¹
			1760 cm ⁻¹
20	Acétate	{	1770 cm ⁻¹
			1371 cm ⁻¹

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

25 A une solution de 1,85 g de produit obtenu au stade B dans 16 cm³ de méthanol, on ajoute à 0°/+5° C, 192 mg de borohydrure de sodium, on agite 30 minutes puis ajoute 640 mg de potasse en pastilles, après 20 minutes à température ambiante, on ajoute 50 g d'eau et glace (1-1), on ajuste le pH à 4-5 avec de l'acide chlorhydrique 2N, sature avec du chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à sec et chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (75-25)). On obtient 1,56 g de produit brut attendu que l'on dissout dans 5 cm³ de méthanol, ajoute 75 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, concentre jusqu'à début de cristallisation, glace 3 heures et essore. On obtient 1,33 g de produit recherché. F = 100° (peu net).
 30 [alpha]_D +117° 5 ± 2° (c = 1 % EtoH).

35

Analyse pour C ₂₇ H ₄₁ O ₃ N = 427,63			
	C %	H %	N %
% Calculés	75,83	9,66	3,27
% Trouvés	75,5	9,8	3,2

40

Spectre IR : Nujol

45

Absorptions fortes région NH/OH	3389 cm ⁻¹
	3202 cm ⁻¹
C=O Amide	1653 cm ⁻¹
Amide II	1532 cm ⁻¹
	1610 cm ⁻¹
Aromatiques	1582 cm ⁻¹
	1502 cm ⁻¹

55

EXEMPLE 4 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.**STADE A : N-butyl 3,7-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-diènepentanamide.**

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 3 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 2 et en utilisant 4,1 cm³ de N-méthyl butylamine à la place de la N-butylamine, on obtient 2,82 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
Absence d'acide	
17 céto	1736 cm ⁻¹
Amide tertiaire	1630 cm ⁻¹
Cétone conjuguée avec l'amide tertiaire	1642 cm ⁻¹
C = C	1603 cm ⁻¹

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 2,8 g du produit obtenu au stade A, on obtient 2,62 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

17 céto + acétate phénolique 1736 cm⁻¹

Amide tertiaire 1627 cm⁻¹

Aromatiques { 1586 cm⁻¹
1493 cm⁻¹

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènepentanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3 à partir de 2,5 g du produit obtenu au stade B. On obtient 2,026 g du produit recherché.

Un échantillon analytique a été préparé en dissolvant 1,8 g du produit obtenu dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle à 60 °C, après filtration on concentre à début de cristallisation, agite 3 heures à 0 °C et essore. On obtient 1,58 g de produit attendu. F = 165 °C.

[α]_D + 113 ° ± 2 ° (c = 1 % EtOH)

Analyse pour C ₂₈ H ₄₃ O ₃ N = 441,66			
	C %	H %	N %
% Calculés	76,15	9,81	3,17
% Trouvés	76,0	10,0	3,0

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O d'amide tertiaire	1625 cm ⁻¹
OH	3601 cm ⁻¹
Aromatique	1585 cm ⁻¹ - 1499 cm ⁻¹

5

10 **EXEMPLE 5 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.**

STADE A : N-butyl 3,7-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneheptanamide.

15

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,6 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 3. On obtient 1,845 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

20

Absence OH

17 céto

1736 cm⁻¹

25

Diènone + amide

{ 1659 cm⁻¹
1602 cm⁻¹
864 cm⁻¹ }

dont C=C

NH

3450 cm⁻¹

Amide II

1519 cm⁻¹

30

35 **STADE B : 3-acétyloxy N-butyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.**

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 2,025 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 1,95 g de produit recherché.

40

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1735 cm ⁻¹
C = O Amide	1660 cm ⁻¹
Amide II	1518 cm ⁻¹
NH	345 cm ⁻¹

45

50 **STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.**

On opère comme au stade C de l'exemple 3 à partir de 1,68 g de produit obtenu au stade B, ci-dessus. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)), 1,277 g de produit attendu.

55

On a préparé un échantillon analytique par recristallisation de 1,2 g de produit brut dans l'acétate d'éthyle, on obtient ainsi 1,04 g de produit recherché. F = 139° C.
[alpha]_D + 113° ± 2° (c = 1 % éthanol).

Analyse pour $C_{29}H_{45}O_3N = 455,65$			
	C %	H %	N %
% Calculés	76,44	9,95	3,07
% Trouvés	76,5	10,1	3,0

Spectre IR : ($CHCl_3$)

OH + associés 3604 cm^{-1}
 NH 3448 cm^{-1}
 C=O 1657 cm^{-1}
 Amide II 1522 cm^{-1}

Aromatiques { 1620 cm^{-1}
 1609 cm^{-1}
 1584 cm^{-1}
 1499 cm^{-1}

EXEMPLE 6 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.STADE A : N-butyl 3,7-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-dièneheptanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 5 à partir de 3,04 g de l'acide obtenu au stade C de la préparation 3, en utilisant 3,8 cm^3 de N-méthyl butylamine. On obtient 3 g de produit recherché.

Spectre IR : ($CHCl_3$)

Absence d'OH

17 céto 1736 cm^{-1}
 C=O complexe { 1656 cm^{-1} (cétone conjuguée)
 1629 cm^{-1} (amide tertiaire)
 C=C 1603 cm^{-1}

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 5 à partir de 2,95 g du produit obtenu au stade A ci-dessus.
 On obtient 2,7 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

5	C=O	{	1760 cm ⁻¹	(ep.)	région OAC du phénol
		{	1736 cm ⁻¹	(max.)	17 céto
10	Aromatique	{	1627 cm ⁻¹		Amide III
		{	1585 cm ⁻¹	(ep.)	
		{	1493 cm ⁻¹	(F)	

15 STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneheptanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 5, à partir de 2,6 g du produit obtenu au stade B ci-dessus. On obtient 2,067 g de produit attendu.

On prépare un échantillon analytique en recristallisant 1,8 g du produit ci-dessus, dans le dichloréthane. On obtient 1,697 g de produit recherché. F = 110° C.
20 [alpha]_D + 106° 5 ± 2° (c = 1 % éthanol).

Analyse pour C ₃₀ H ₄₇ O ₃ N = 469,68			
	C %	H %	N %
% Calculés	76,71	10,09	2,98
% Trouvés	76,4	10,03	2,9

30 EXEMPLE 7 : N-butyl 4-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) N-méthyl benzèneoctanamide.

35 STADE A : (11bêta,17bêta) N-butyl N-méthyl 4-[17-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11-yl] benzèneoctanamide.

40 a) Acide 11bêta-17-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-diène-benzèneoctanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2 à partir de 970 mg du produit obtenu au stade D de la préparation 4. On obtient 1,219 g de produit recherché que l'on utilise tel quel pour l'amidification.

45 b) Amidification.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 1,219 g du produit obtenu ci-dessus, en utilisant 1,1 cm³ de N-méthyl butyl amine, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), 842 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'acide

C=O

1728 cm⁻¹ (OAC)

Aromatique

1509 cm⁻¹

Diènone + Amide III

$$\left\{ \begin{array}{l} 1652 \text{ cm}^{-1} \\ 1628 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$$

STADE B : N-butyl 4-[17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 716 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)), 508 mg du produit recherché.

[α]_D²⁰ + 169° ± 3° (c = 0,5 EtoH).

Analyse pour C ₃₇ H ₅₃ NO ₃ = 559,79			
	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,2	9,7	2,4

Spectre IR : (CHCl₃)

HO + Associé

3612 cm⁻¹

Diènone + Amide tertiaire

$$\left\{ \begin{array}{l} 1628 \text{ cm}^{-1} \\ 1643 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$$

Aromatique

1508 cm⁻¹

EXEMPLE 8 : N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

STADE A : N-butyl 4-[3,17-diacétyloxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

A une solution de 293 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 3 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0° + 5° C, 0,15 cm³ de bromure d'acétyle et 0,3 cm³ d'anhydride acétique, on agite 2 heures à température ambiante. On verse dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, agite 30 minutes et extrait avec du chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (300 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3)), on obtient 217 mg de produit attendu.

Spectre IR :

5	C=O	{	1755 cm ⁻¹	OAC ,
			1728 cm ⁻¹	
			1627 cm ⁻¹	
	Aromatique en 11		1509 cm ⁻¹	Amide tertiaire
	Cycle A aromatique		1494 cm ⁻¹	

STADE B : N-butyl 4-[3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl] N-méthyl benzèneoctanamide.

On agite 40 minutes à température ambiante : 471 mg du produit obtenu comme au stade A en solution dans 3,65 cm³ de potasse méthanolique. On ajoute de la glace puis 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu 460 mg sur silice (éluant : cyclohexaneacétate d'éthyle (5-5)). On obtient 264 mg de produit recherché.

[alpha]_D + 20° ± 2° (c = 0,5 % EtOH).

Analyse pour C ₃₇ H ₅₃ O ₃ N = 559,79			
	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,8	9,6	2,3

Spectre IR : (CHCl₃)

HO	3605 cm ⁻¹	+ Associé
C=O	1621 cm ⁻¹	Amide tertiaire
Aromatique	{	1583 cm ⁻¹
		1500 cm ⁻¹

EXEMPLE 9 : N,N-diméthyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N,N-diméthyl 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 2,7 g du produit obtenu au stade E de la préparation 5, en utilisant 2,28 g de diméthyl amine en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne. On obtient 1,6 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'acide

OAC

1728 cm⁻¹

Diènone + Amide III

$$\left\{ \begin{array}{l} 1336 \text{ cm}^{-1} \\ 1603 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$$
STADE B : N,N-diméthyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 780 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (8-2)), on obtient 485 mg du produit recherché.

[alpha]_D -21° 5 ± 2° 5 (c = 0,35 % EtoH).Analyse pour C₃₁H₄₉NO₃ = 483,74

	C %	H %	N %
% Calculés	76,97	10,21	2,89
% Trouvés	77,0	10,2	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

HO

3616 cm⁻¹

Amide III

1640 cm⁻¹ (complexe)

Diènone

$$\left\{ \begin{array}{ll} 1604 \text{ cm}^{-1} & \text{C=O} \\ 964 \text{ cm}^{-1} & \text{C=C} \end{array} \right.$$
EXEMPLE 10 : N,N-diméthyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamideSTADE A : 3,17bêta-diacétyloxy N,N-diméthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 697 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 9. On obtient 660 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence de diènone

Acétate

$$\left\{ \begin{array}{l} 1726 \text{ cm}^{-1} \\ 1745 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right. \text{ (ep.)}$$

Amide III

1632 cm⁻¹

Aromatiques

1494 cm⁻¹

STADE B : 3,17bêta-dihydroxy N,N-diméthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 et isole le produit par cristallisation dans l'isopropanol. On obtient 369 mg de produit attendu. $F = 130^{\circ}\text{C}$.

5 $[\alpha]_D^{+100} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,95\%$ EtoH).

Analyse pour $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N} = 483,74$			
	C %	H %	N %
% Calculés	76,97	10,21	2,89
% Trouvés	77,0	10,4	2,7

Spectre IR : (CHCl_3)	
HO + Associé	3605 cm^{-1}
Amide III	1627 cm^{-1}
Aromatique	$1528\text{ cm}^{-1} - 1498\text{ cm}^{-1}$

25 **EXEMPLE 11** : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

STADE A : 17bêta-acétyloxy N-butyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

30 On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 6,67 g du produit obtenu au stade E de la préparation 5, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), 6,911 g de produit recherché. On effectue une seconde chromatographie sur 3,443 g du produit obtenu ci-dessus, avec le même éluant, on obtient 2,898 g de produit purifié.

Analyse pour $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N} = 553,75$			
	C %	H %	N %
% Calculés	75,9	10,01	2,52
% Trouvés	75,6	10,1	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

P u ou pas d'acide

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH} \text{ avec } =\text{C}-\text{N}-\text{H} \end{array} \quad 3450 \text{ cm}^{-1}$$
Amide II 1519 cm^{-1} C=O 1657 cm^{-1} Acétate $\left\{ \begin{array}{l} 1728 \text{ cm}^{-1} \\ 1255 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$ Diènone $\left\{ \begin{array}{l} 1657 \text{ cm}^{-1} \\ 1601 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$ STADE B : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanamide.

On agite 40 minutes à température ambiante 0,5 g du produit obtenu au stade A, 5 cm³ de méthanol et 280 mg de potasse en pastilles. On ajoute 20 cm³ de glace et neutralise avec 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et obtient après évaporation à sec 509 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)). On obtient 287 mg de produit recherché.

Spectre IR : CHCl₃ (sur Nicolet)

OH	3612 cm ⁻¹
=C-NH	3450 cm ⁻¹
Amide II	1518 cm ⁻¹
C=O	1657 cm ⁻¹ (amide secondaire + diènone)

Analyse pour C₃₅H₅₃NO₃ = 511,8

	C %	H %	N %
% Calculés	77,45	10,44	2,74
% Trouvés	77,1	10,7	2,7

EXEMPLE 12 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamideSTADE A : 3,17bêta-bis(acétyloxy) N-butyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 3 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 11, on obtient 3,66 g de produit brut utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl₃)

1749 cm⁻¹ (ep.)
1726 cm⁻¹ (max.)

Acétate

1254 cm⁻¹ (F)

-C- amide

1660 cm⁻¹

=C-NH

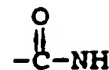
3450 cm⁻¹

Amide II

1518 cm⁻¹

Aromatique

1612 cm⁻¹
1583 cm⁻¹
1494 cm⁻¹

STADE B : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécaneamide.

A une solution de 2,96 g de produit obtenu au stade A, dans 74 cm³ de méthanol, on ajoute 8,9 cm³ d'une solution à 11 g % cm³ de potasse méthanolique et on agite 2 heures à 60° C.

On glace puis neutralise avec 15 cm³ d'acide chlorhydrique N, on élimine le méthanol, dilue à l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle, après évaporation à sec, on obtient 2,7 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On recueille 1,841 g de produit recherché.

Un échantillon analytique a été préparé en chromatographiant à nouveau le produit dans les mêmes conditions. On obtient 1,547 g du composé attendu.
[alpha]_D +85° ± 3° (c = 0,5 % éthanol).

Analyse pour C₃₃H₅₃NO₃ = 511,75

	C %	H %	N %
% Calculés	77,45	10,43	2,73
% Trouvés	77,5	10,7	2,9
(perte sous vide 1,5 % à 100° C).			

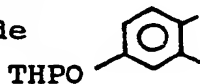
Spectre IR : (CHCl₃)HO 3605 cm⁻¹=C-NH 3448 cm⁻¹
 $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Amide 1657 cm⁻¹
Amide II 1524 cm⁻¹
Aromatique $\left\{ \begin{array}{l} 1620 \text{ cm}^{-1} \\ 1582 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$
1498 cm⁻¹ (F)EXEMPLE 13 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamideSTADE A : N-butyl 11-3,17bêta-bis[(tétrahydro 2H-pyrann-2-yl) oxy] 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite pendant 1 heure 30 une solution de 226 mg de produit obtenu au stade B de l'exemple 12, 6,7 cm³ d'éther sulfurique, 4,7 cm³ de dihydropyran et 5 mg d'acide paratoluène sulfonique. On ajoute 1 cm³ de triéthylamine, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (400 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3)). On obtient 286 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'OH

Présence de


 $\left\{ \begin{array}{l} 1606 \text{ cm}^{-1} \\ 1574 \text{ cm}^{-1} \\ 1497 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$
NH 3450 cm⁻¹Amide II 1518 cm⁻¹C=O 1660 cm⁻¹STADE B : N-butyl 3, 17bêta-bis (tétrahydro 2H-pyrann-2-yl) oxy] N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamid .

On agite pendant 18 heures à 50 ° C, sous pression, 920 mg du produit obtenu au stade A avec 14 cm³ de tétrahydrofuranne, 2,27 g de bromure de tétrabutylammonium, 1,9 g de potasse pulvérisé et 14 cm³ d'iodure de méthyle.

Après refroidissement, on filtre l'insoluble, le lave avec 5 fois 50 cm³ de tétrahydrofuranne et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (3,4 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate

d'éthyle-triéthylamine (70-30-0,2)). On obtient 850 mg du produit attendu (utilisé tel que pour le stade suivant).

Spectre IR : (CHCl₃)

Pas d'amide secondaire

C=O

1627 cm⁻¹

OTHP

Probable

Aromatique

{ 1605 cm⁻¹
1572 cm⁻¹
1497 cm⁻¹

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite pendant 1 heure à température ambiante 850 mg du produit obtenu au stade B, 35 cm³ de méthanol et 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On amène ensuite à pH 5/6 avec de l'ammoniaque concentré à 5 cm³, dilue avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie, les 638 mg obtenus, sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On recueille 520 mg du produit recherché.

Un échantillon analytique a été préparé à partir de 618 mg de produit (98 mg d'un essai précédent étant joints aux 520 mg obtenus ci-dessus) par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On a recueilli 527 mg de produit purifié.

[alpha]_D +90,5° ± 2° (c = 1 EtoH).

Analyse pour C₃₄H₅₅O₃N = 525,82

	C %	H %	N %
% Calculés	77,67	10,54	2,66
% Trouvés	77,0	10,6	2,6

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'amide II

HO

3606 cm⁻¹ (+ associé)

C=O

1620 cm⁻¹

Aromatique

{ 1582 cm⁻¹
1498 cm⁻¹

EXEMPLE 14 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : 17bêta-acétyloxy N-butyl N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 88,5 g de l'acide obtenu au stade E de la préparation 5 et en utilisant 88,5 cm³ de N-méthyl butylamine. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 67,3 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OAC	1728 cm ⁻¹
	1255 cm ⁻¹
Diènone	864 cm ⁻¹
Diènone + Amide III	{ 1628 cm ⁻¹
	{ 1655 cm ⁻¹

STADE B : 3,17bêta-bis(acétyloxy) N-butyl N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 67,3 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. L'extrait sec obtenu n'est pas chromatographié, on obtient 75 g de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite 2 heures à 60° C, 74 g du produit obtenu au stade B, 1,850 litre de méthanol et 222 cm³ de potasse méthanolique à 11 g % cm³. On refroidit ensuite à 0°/+ 5° C et ajuste le pH à 4/5 par addition d'acide chlorhydrique. On distille le méthanol sous pression réduite puis extrait avec du chlorure de méthylène, lave les extraits organiques à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 65,8 g de résine à laquelle on ajoute 1,7 g provenant d'un essai précédent.

Purification :

On recristallise par chaud et froid 67,5 g de produit brut dans 350 cm³ d'acétate d'éthyle, on essore à 0°/+ 5° C et on obtient 45 g de produit attendu auxquels on joint 3 g de produit monopurifié obtenu des liqueurs-mères. On recristallise les 48 g de produits dans 4 volumes d'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 46,1 g de produit recherché. F = 127° C.
[alpha]_D +90,1° ± 2° (c = 1 % EtoH).

Analyse pour C ₃₄ H ₅₅ O ₃ N = 525,82			
	C %	H %	N %
% Calculés	77,67	10,54	2,66
% Trouvés	77,9	10,6	2,6

EXEMPLE 15 : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N-(1-méthyl éthyl) 3,17-dioxy N-méthyl 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 610 mg de l'acide obtenu à la préparation 6 et en utilisant 0,73 cm³ de N-méthyl N-isopropylamine. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant :

chlorure de méthylène-acétone (9-1)), 455 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
17 céto	1736 cm ⁻¹
Diènone	1656 cm ⁻¹
Amide tertiaire	1621 cm ⁻¹

STADE B : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

A une solution de 1,18 g de produit obtenu au stade A, dans 18 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°/-5° C, 707 mg d'hydruure de triterbutoxy aluminium-lithium. On agite 1 heure à 0°/-5° C et verse sur 80 g d'un mélange à parties égales de glace et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On agite 5 minutes et extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 1,14 g de résidu auquel on joint 256 mg obtenus d'une charge précédente, on chromatographie 1,4 g de produit brut sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)) et on obtient 640 mg de produit attendu.

[alpha]_D -43° ± 2° 5 (c = 0,4 % d'éthanol).

Analyse pour C ₃₃ H ₅₃ O ₃ N = 511,75			
	C %	H %	N %
% Calculés	77,44	10,44	2,74
% Trouvés	77,6	10,7	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

OH

3613 cm⁻¹

C=O

{ 1650 cm⁻¹
1621 cm⁻¹

Diènone
+ Amide tertiaire

EXEMPLE 16 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyl éthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : 3-acétyloxy N-(1-méthyl éthyl) 17-oxo N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 360 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 15. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (95-5)). On obtient 310 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

Amide tertiaire	1621 cm ⁻¹
Acétate phénolique	{ 1760 cm ⁻¹ 1765 cm ⁻¹
17 céto	1735 cm ⁻¹
Aromatique	1493 cm ⁻¹

STADE B : N-(1-méthyl éthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra = 1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3, à partir de 272 mg du produit obtenu au stade A, ci-dessus. On obtient, après chromatographie (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)), 195 mg de produit attendu brut.

Au produit obtenu on ajoute 460 mg provenant d'un essai précédent et purifie par un triple passage sur silice (éluant : acétonitrile) on recueille 460 mg de produit que l'on chromatographie à nouveau sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 432 mg du produit recherché.
[alpha]_D +85° ± 2° (c = 1 % EtOH).

Analyse pour C ₃₃ H ₅₃ O ₃ N = 511,75			
	C %	H %	N %
% Calculés	77,44	10,44	2,74
% Trouvés	77,4	10,7	2,6

Spectre IR :

OH	3606 cm ⁻¹ + associé
C=O	1618 cm ⁻¹
Aromatique	{ 1583 cm ⁻¹ 1498 cm ⁻¹

EXEMPLE 17 : N-(phénylméthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N-(phénylméthyl) 17bêta-acétoxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,1 g de l'acide obtenu comme au stade E de la préparation 5 et en utilisant 2,2 cm³ de benzyl méthylamine, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), 1,82 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	1728 cm ⁻¹ (OAC)
C=C	1645 cm ⁻¹ (Amide III + Diénone)
Aromatique	864 cm ⁻¹ (def.)
	1496 cm ⁻¹

STADE B : N-(phénylméthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1, à partir de 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple. On obtient 670 mg de produit recherché.

Analyse pour C ₃₇ H ₅₃ O ₃ N = 559,79			
	C %	H %	N %
% Calculés	79,39	9,54	2,5
% Trouvés	79,3	9,7	2,4

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	1603 cm ⁻¹
>C=O	1642 cm ⁻¹ (diénone + amide III)
C=C	863 cm ⁻¹
Aromatique	1496 cm ⁻¹

EXEMPLE 18 : N-(phénylméthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : 3,17bêta-diacétyloxy N-(phénylméthyl) N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

A une solution de 829 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 17, dans 8 cm³ de chlorure de méthylène, refroidie à 0° / + 5° C, on ajoute 0,6 cm³ d'anhydride acétique et 0,3 cm³ de bromure d'acétyle, on agite pendant 2 heures, puis verse sur 60 g d'un mélange glace et solution saturée de bicarbonate de sodium (1-1), on agite 30 minutes, décante et extrait avec du chlorure de méthylène. On lave les fractions organiques avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt (75-25). On obtient 760 mg de produit recherché.

Spectre IR :

Acétat phénolique	1767-1752 cm ⁻¹
Acétate en 17	1727 cm ⁻¹
C=O Amide III	1632 cm ⁻¹
Aromatiques	{ 1494 cm ⁻¹ 1585 cm ⁻¹

STADE B : N-(phénylméthyl) 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On agite pendant 1 heure à température ambiante 630 mg du produit obtenu au stade A, 13 cm³ de méthanol et 910 mg de potasse pastilles. On amène à pH 4/5, par addition d'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (555 mg) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)). On obtient 390 mg de produit recherché.

$[\alpha]_D^{+85} 5 \pm 2^\circ$ (c = 0,9 % EtoH).

Analyse pour C ₃₇ H ₅₃ O ₃ N = 559,79			
	C %	H %	N %
% Calculés	79,38	9,54	2,5
% Trouvés	79,5	9,6	2,4

Spectre IR :

OH	3605 cm ⁻¹	Libre + associé
C=O Amide III	1627 cm ⁻¹	
Aromatique	{ 1583 cm ⁻¹ 1497 cm ⁻¹	

EXEMPLE 19 : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

STADE A : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-acétyloxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 500 mg de produit obtenu comme au stade E de la préparation 5 en utilisant 0,5 cm³ de N-N-N-triméthyl éthylènediamine. On chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)) et on obtient 380 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Acétate

 $\left\{ \begin{array}{l} 1729 \text{ cm}^{-1} \\ 1255 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

Diènone + Amide III

1644 cm⁻¹

C=C

1604 cm⁻¹

Bandes de Bohlmann.

STADE B : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide.

On agite, pendant 1 heure à température ambiante, 800 mg de produit obtenu comme au stade A de l'exemple, 8 cm³ de méthanol et 500 mg de potasse en pastilles. On concentre de moitié ajoute un mélange eau et glace et extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave les fractions organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié une première fois sur silice (éluant : acétate d'éthyle-isopropanol-ammoniaque (80-20-2)) puis une seconde fois le résidu (645 mg) (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine (6-4)), on recueille 526 mg de produit recherché.

[α]_D -26° ± 1,5° (c = 0,7 % EtoH).

Analyse pour C₃₄H₅₆O₃N₂

	C %	H %	N %
% Calculés	75,51	10,44	5,18
% Trouvés	75,3	10,6	5,2

Spectre IR : (CHCl₃)

Présence OH et bande de Bohlmann

Amide tertiaire et $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 1642 cm⁻¹

C=C 1602 cm⁻¹=C-H dif. 863 cm⁻¹

EXEMPLE 20 : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide

STADE A : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17bêta-diacétyloxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3, à partir de 800 mg de produit obtenu comme au stade A de l'exemple 19. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)), 700 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	Acétate phénolique	1767-1750 cm ⁻¹	
	Acétate en 17	1727 cm ⁻¹	
	Amide tertiaire	1630 cm ⁻¹	
Aromatiques		1587 cm ⁻¹	Bandes de Bolhmann
		1494 cm ⁻¹	

STADE B : N-[2-(diméthylamino) éthyl] 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécana-
mide.

On opère comme au stade B de l'exemple 10, à partir de 880 mg de produit obtenu au stade A. On chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine (8-2)) et recueille 550 mg de produit que l'on chromatographie à nouveau (éluant : acétate d'éthyle-isopropanol-ammoniaque (80-20-2)). On obtient 527 mg de produit recherché.

[alpha]_D +77° 5 ± 1,5° (c = 0,9 % EtoH).

Analyse pour C₃₄H₅₆O₃N₂ = 540,80

	C %	H %	N %
% Calculés	75,51	10,44	5,18
% Trouvés	75,3	10,6	5,2

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3607 cm ⁻¹
Amide III	1627 cm ⁻¹
Aromatiques	1582 cm ⁻¹
	1498 cm ⁻¹

EXEMPLE 21 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-nor-11bêta (17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-
yn) undécana-
mide

STADE A : N-butyl 3,17-dioxo N-méthyl 11bêta-estra-4,9-dièneundécana-
mide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 7,5 g d'acide obtenu au stade B de la préparation 6 en utilisant 6,4 cm³ de N-méthyl butylamine. On obtient 5,89 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Amide tertiaire	1628 cm ⁻¹
-----------------	-----------------------

STADE B : 3-acétyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo 11bêta-estra-1,3,5(10)-trièneundécanamide.

On opère comme au stade 8 de l'exemple 3, à partir de 2,63 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, on recueille 2,91 g de produit brut que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)	
C = O	1735 cm^{-1} (17 céto + OAC phénolique)
Amide tertiaire	1627 cm^{-1}
Aromatique	1494 cm^{-1}

STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-nor-11bêta (17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn) undécanamide.

A une solution de 1 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 10 cm^3 d'éthylène-diamine, on ajoute 1,62 g de complexe d'acétylure de lithium-éthylène diamine et agite 4 heures 30 à 50°C . On refroidit et ajoute 20 g de glace, 10 cm^3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 30 cm^3 de chlorure de méthylène. On filtre, décante et réextrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche, évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu 0,805 g sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (9-1)) et obtient 0,58 g de produit que l'on chromatographie à nouveau sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (95-5)). On obtient 0,489 g de produit recherché.

$[\alpha]_D^{+40} + 40^\circ 5 \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5 % EtOH).

Analyse pour $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{N} = 549,80$			
	C %	H %	N %
% Calculés	78,64	10,08	2,54
% Trouvés	78,3	10,4	2,4

Spectre IR : CHCl_3 (sur Nicolet)

Absence de 17 céto

OH	3599 cm^{-1} + associé
C=CH	3304 cm^{-1}
Amide	1620 cm^{-1}
Aromatiques	1582 cm^{-1}
	1490 cm^{-1}

EXEMPLE 22 : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-oxo-17alpha(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanamide

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 1,37 g du produit obtenu comme à la préparation 7, en utilisant $1,4 \text{ cm}^3$ de butylamine. On chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 744 mg de produit recherché.

Analyse pour $C_{36}H_{55}NO_3 = 549,844$			
	C %	H %	N %
% Calculés	78,64	10,08	2,55
(solvaté à 2 % acétate éthyle)	78,15	10,46	2,49
% Trouvés	78,2	10,4	2,4

Spectre IR : ($CHCl_3$)

Amide secondaire $=C-NH$ 3450 cm^{-1}

Amide II 1519 cm^{-1}

C=O 1657 cm^{-1} + cétone conjuguée

EXEMPLE 23 : N-butyl 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo-17alpha(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-diène-undécaneamide

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 962 mg de l'acide obtenu à la préparation 7 et en utilisant 1 cm^3 de N-méthyl butylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (5-5)). On obtient 0,79 g de produit recherché.

Analyse pour $C_{37}H_{57}NO_3 = 563,87$			
	C %	H %	N %
% Calculés	78,81	10,19	2,48
% Trouvés	78,5	10,5	2,3

Spectre IR : ($CHCl_3$)

Amide tertiaire 1630 cm^{-1}

OH 3602 cm^{-1}

Cétone conjuguée 1643 cm^{-1} avec amide III

EXEMPLE 24 : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènedodécaneamide.

STADE A : 11bêta-N-butyl N-méthyl 3,17-dioxa-estra-4,9-diènedodécaneamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 1, en utilisant 1 g de l'alcool obtenu au stade B de la préparation 8 et $1,1\text{ cm}^3$ de N-méthyl butylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)). On obtient 717 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'OH

C=O 17 céto	1735 cm ⁻¹
C=O {	Cétone conjuguée 1655 cm ⁻¹
	1643 cm ⁻¹
	Amide tertiaire 1628 cm ⁻¹
-C=C (ep.)	1603 cm ⁻¹

15 STADE B : N-butyl N-méthyl 17bêta-hydroxy 11bêta-estra-4,9-diènedodécanamide.

A une solution de 837 mg de produit obtenu comme au stade A, dans 17 cm³ de tétrahydrofurane à 0 ° C, on ajoute 494 mg de triterbutoxyhydrure d'aluminium lithium. On agite pendant 20 minutes à 0 ° C. On ajoute ensuite, 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'acétate d'éthyle et au chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu (836 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle cyclohexane (6-4)). On obtient 604 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3612 cm ⁻¹	} Pouvant englober Diènone + amide tertiaire
C=O	1642 cm ⁻¹ (ep)	
complexe	1628 cm ⁻¹ (max)	

30 Aliphatiques intenses.

35 STADE C : N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 11bêta-estra-1,3,5(10)-triènedodécanamide.

A une solution refroidie à 0 ° C, de 0,2 g de produit obtenu au stade B dans 2,6 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0 ° C, 0,26 cm³ d'anhydride acétique et 0,13 cm³ de bromure d'acétyle. On laisse remonter à température ambiante. Après 1 heure, on ajoute 20 cm³ de bicarbonate de sodium en solution saturée, on agite 30 minutes et extrait avec du chlorure de méthylène, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu (250 mg) dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute à la solution 150 mg de pastilles de potasse. On chauffe 2 heures à 40 ° C. On refroidit à 0 ° C puis neutralise avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait au chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et on chromatographie le résidu (188 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)). On obtient 131 mg de produit attendu.

[alpha]_D + 89° ± 3° (c = 0,6 % EtOH).

Analyse pour C ₃₅ H ₅₇ NO ₃			
	C %	H %	N %
% Calculés	77,87	10,64	2,59
% Trouvés	77,8	10,5	2,5

Spectre IR : (CHCl₃)

OH 3606 cm⁻¹ + associés
 C=O 1620 cm⁻¹
 Aromatiques { 1582 cm⁻¹
 1498 cm⁻¹

EXEMPLE 25 : 1-[11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidineSTADE A : 1-[11-(17bêta-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl] pyrrolidine.

On opère comme au stade A de l'exemple 3, à partir de 2,76 g d'acide obtenu au stade E de la préparation 5, en utilisant 2,5 cm³ de pyrrolidine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 4-6)), on obtient 2,18 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Peu ou pas d'acide

C=O { 1728 cm⁻¹ OAC
 1650 cm⁻¹ Diénone + Amide
 1622 cm⁻¹ tertiaire

STADE B : 1-[11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidine.

On agite 40 minutes, une solution de 1,265 g du produit obtenu au stade A dans 10 cm³ de potasse éthanolique N. On ajoute 12 cm³ d'acide chlorhydrique N puis 2 cm³ d'ammoniaque concentrée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (1,164 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (8-2)) et recueille 988 mg de produit recherché.

Analyse pour C₃₃H₅₁O₃N = 509,78

	C %	H %	N %
% Calculés	77,75	10,08	2,74
% Trouvés	77,4	10,4	2,7

Spectre IR : (CHCl₃)

OH + associé	3614 cm ⁻¹
C=O conjuguée	1643 cm ⁻¹
Amide tertiaire	1623 cm ⁻¹

EXEMPLE 26 : 1-[11-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) 1-oxo-undécyl] pyrrolidine

On opère à $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$ à partir de 773 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 25, que l'on dissout dans 8 cm^3 de chlorure de méthylène. On ajoute à $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$, $0,4\text{ cm}^3$ de bromure d'acétyle et $0,8\text{ cm}^3$ d'anhydride acétique. On agite 2 heures n laissant revenir à température ambiante. On ajoute de la glace puis neutralise par ajout de bicarbonate de sodium, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide.

5 On obtient 829 mg de diacétate intermédiaire.

A partir des 829 mg obtenus ci-dessus, on opère comme au stade B de l'exemple 25 et on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle seul puis acétate d'éthyle à 20 % de méthanol) on obtient 545 mg du produit brut attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle. On recueille 396 mg de produit recherché.

10 $F = 150^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{+70} \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,5\%$ CHCl_3).

Spectre IR : (CHCl_3)

15	OH libre + associé	3607 cm^{-1}
	C=O	1617 cm^{-1}
	Aromatiques	$\left\{ \begin{array}{l} 1582\text{ cm}^{-1} \\ 1498\text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

20

PREPARATION DE L'EXEMPLE 27 : 11bêta-[4-(8-hydroxyoctyl) phényl] estra 4,9-diène 3,17-dione.

25

On opère comme au stade A de la préparation 6 à partir de 8,5 g du produit obtenu comme au stade A de la préparation 4. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), 5,65 g de produit attendu.

30

Spectre IR : (CHCl_3)

-OH 3623 cm^{-1}

35

	17-céto	1733 cm^{-1}
	cétone non conjuguée	1712 cm^{-1}
40	Aromatiques	$\left\{ \begin{array}{l} 1605\text{ cm}^{-1} \\ 1506\text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$

45

EXEMPLE 27 : 4-[3-hydroxy 17-oxo estra 1,3,5(10)triène 11bêta-yl N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène] octanamide.

50 STADE A : 4-(3,17-dioxe estra 4,9-diène 11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 7,05 g du produit obtenu à la préparation 14 et en utilisant pour l'amidification $7,9\text{ cm}^3$ de N-méthyl isopropylamine, on obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), 5,99 g de produit attendu.

55

Spectre IR : (CHCl ₃)	
amide III	1621 cm ⁻¹
17-céto	1735 cm ⁻¹
diénone	1657 cm ⁻¹
Aromatiques	1510 cm ⁻¹

STADE B : 4-(3-acétyloxy 17-oxo estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 4 g de produit obtenu au stade précédent en utilisant 1,9 cm³ de bromure d'acétyle et 3,8 cm³ d'anhydride acétique. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), 4,2 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

absence de diénone

acétate phénolique 1755 cm⁻¹ (ép.)

17-céto 1731 cm⁻¹

amide III 1621 cm⁻¹

Aromatiques { 1513 cm⁻¹
1493 cm⁻¹

STADE C : 4-(3-hydroxy 17-oxo estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.

On opère comme à l'hydrolyse de l'exemple 2 à partir de 2,3 g du produit obtenu au stade B ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 2 g de produit recherché.

[α]_D = -16° ± 2° (c = 0,5% éthanol).

Spectre IR : (CHCl₃)

OH 3600 cm⁻¹

17-céto 1732 cm⁻¹

amide III 1617 cm⁻¹

Aromatiques { 1583 cm⁻¹
1510 cm⁻¹
1501 cm⁻¹

EXEMPLE 28 : 4-[3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.

A une solution de 480 mg de produit obtenu à l'exemple 27 et 7,5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre,

on ajoute à 0° C + 5° C 563 mg d'hydrure de triterbutoxy aluminium-lithium, on agite pendant 50 minutes et ajoute 100 mg d'hydrure. On verse dans un mélange 1-1 de glace et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre et évapore à sec. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 472 mg de produit recherché.
 5 [alpha]_D = -34,5° ± 2,5° (c = 0,5% éthanol).

Spectre IR : (CHCl₃)

10 OH 3605 cm⁻¹
 amide III 1617 cm⁻¹
 15 Aromatiques { 1583 cm⁻¹
 1499 cm⁻¹

20 **EXEMPLE 29 : 4-[3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-trièn 20-yn 11bêta-yl] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.**

A une solution de 400 mg du produit obtenu à l'exemple 27 dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute en 3 heures 30 minutes 825 mg d'acétylure de lithium éthylène diamine. On agite pendant 4 heures et verse dans un mélange 1-1 de glace et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait avec
 25 de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice par deux fois en utilisant à chaque fois (éluant : chlorure de méthylène-acétone 93-7), on obtient 115 mg du produit recherché.
 [alpha]_D = -105° ± 2° (c = 0,9% éthanol).

30 **Spectre IR : (CHCl₃)**

OH 3599 cm⁻¹
 C=CH 3304 cm⁻¹
 35 amide III 1617 cm⁻¹
 Aromatiques { 1583 cm⁻¹
 1500 cm⁻¹

40 **EXEMPLE 30 : 4-[3,17bêta-dihydroxy 17alpha-méthyl estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène octanamide.**

45 A une solution de 700 mg du produit obtenu à l'exemple 27 dans 35 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute à 20/25° C 12,8 cm³ d'une solution 0,76M de bromure de méthyl magnésium dans le tétrahydrofuranne. Après 1 heure de réaction, on verse sur un mélange 1-1 de glace et d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium,
 50 sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1) et obtient 411 mg du produit recherché.

Analyse : C ₃₇ H ₅₃ NO ₃ = 559,84			
Calculé :	C % 79,38	H% 9,54	N% 2,50
Trouvé :	79,4	9,5	2,4

PREPARATION A DE L'EXEMPLE 31 : 4-triméthylsilyléthynyl bromo benzène.

On introduit 150 g de bromo iodo benzène à 97%, 500 cm³ de diméthylformamide anhydre, 100 cm³ de triéthylamine, 50 g de triméthylsilyl acétylène, 2,1 g d'iodure de cuivre et 2,22 g de bis (triphénylphosphine) palladium (II) dichlorure. On agite pendant 2 heures puis ajoute 500 cm³ d'eau glacée et extrait 3 fois par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau salée puis séchée sur sulfate de soude. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 136,542 g d'huile brune. On purifie par distillation sous pression réduite et obtient 106,979 g de produit attendu. Eb : 75-82 ° C sous 0,2 mbar. F = 62 ° C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
absence de C = CH	2160 cm ⁻¹
C = C	

PREPARATION B DE L'EXEMPLE 31 :

STADE A : (5alpha, 11bêta) 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) 5-hydroxy 11-[[4-(1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl] éthylnylphényl] estr-9-èn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 30 g de 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique de 5alpha, 10alpha-époxy estr-9,11-èn-3,7-dione obtenu selon EP 0 057 115 (exemple 7) en utilisant pour la préparation du magnésien 81,254 g de dérivé bromé, obtenu à la préparation A et 7,96 g de magnésium, puis pour la condensation, 1,4 g de chlorure de cuivre. On chromatographie sur silice le produit brut obtenu auquel on joint le produit provenant d'une opération réalisée de façon identique à partir de 16,52 g d'époxyde (éluant : chlorure de méthylène-acétone 98-2). On obtient 50,8 g de produit A pur et 6 g de produit B légèrement moins pur que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3508 cm ⁻¹
C=C	2156 cm ⁻¹
Aromatiques	1602 cm ⁻¹
	1555 cm ⁻¹
	1502 cm ⁻¹

STADE B : 11bêta-(4-éthynylphényl) estra-4,9-dièn-3,17-dione.

On agite pendant 30 minutes une suspension de 46,8 g du produit obtenu au stade A, 200 cm³ d'éthanol et 8,1 cm³ de lessive de soude. On ajoute ensuite 16,7 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, on agite à température ambiante puis concentre au demi, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu (38,23 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 31,06 g de produit recherché. F = 184 ° C.

Spectre IR : (CHCl₃)

C≡CH	3302 cm ⁻¹
C=O	1736 cm ⁻¹ (17-céto)
	1659 cm ⁻¹
	1640 cm ⁻¹ diénone

aromatique 1556, 1506 cm⁻¹

STADE C : 3bêta-hydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl (4-éthynylphényl) 17-one.

Acétylation en 3.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 31 g du composé obtenu ci-dessus en utilisant 47,1 cm³ d'anhydride acétique et 23,8 cm³ de bromure d'acétyle. On obtient 31,2 g d'acétate en 3 que l'on saponifie en opérant comme au stade B de l'exemple 1. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 27,03 g de produit brut que l'on empâte dans l'éther pour recueillir 22,852 g du produit recherché. F = 163 °C.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3597 cm ⁻¹
C≡CH	3303 cm ⁻¹
C=O	1733 cm ⁻¹
aromatique	1606, 1582, 1556, 1503 cm ⁻¹

STADE D : 3, 17bêta-tétrahydropyranyloxy (4-éthynylphényl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl.

a) Réduction de la cétone en 17.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 14 g du composé obtenu ci-dessus en utilisant 10 g d'hydruure de bore et de sodium.

b) Dihydropyranylation.

On opère comme au stade A de l'exemple 39 à partir de 17,3 g de l'intermédiaire 17-hydroxy obtenu ci-dessus en utilisant 24,4 cm³ de dihydropyranne et 0,3 g d'acide paratoluènesulfonique. Après chromatographie sur silice, on obtient 13,6 g de produit brut que l'on reprend dans l'éther isopropylique pour recueillir 10,23 g de produit recherché. F = 213-215 °C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C≡CH aromatique	3302 cm ⁻¹ 1607, 1570, 1556, 1498 cm ⁻¹

5

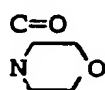
PREPARATION C DE L'EXEMPLE 31 : 1-oxo 6-bromo hexyl morpholine

10

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 5 g de l'acide 6-bromo benzylique en utilisant 3,4 cm³ de N-méthyl morpholine, 3,7 cm³ de chloroformiate d'isobutyle et 3,35 cm³ de morpholine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), on obtient 7 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

15

Spectre IR : (CHCl₃)



1635 cm⁻¹
1115 cm⁻¹

20

EXEMPLE 31 : 4-(8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) 1-oxo 7-octynyl) morpholine.

25

A une solution refroidie à -30° C de 800 mg du composé obtenu à la préparation B de l'exemple 31 dans 6,5 cm³ de tétrahydrofurane et 6,5 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide, on ajoute goutte à goutte 1,7 cm³ d'une solution 1,1M de butyllithium dans l'hexane. On agite 5 minutes à -30° C et ajoute à -25/-30° C 508 mg de la 1-oxo 6-bromo hexyl morpholine obtenue à la préparation C ci-dessus en solution dans 1 cm³ de tétrahydrofurane. On agite pendant 1 heure et verse sur 30 cm³ d'une solution de chlorure de sodium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on recueille 3 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), obtient 760 mg de produit que l'on dépyranyle 1 heure à température ambiante avec le mélange 8 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 40 cm³ de méthanol. On verse dans 50 g d'eau et glace (1-1), extrait au chlorure de méthylène, évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (665 mg) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 8-2), on obtient 502 mg isolés de l'éther. [α]_D²⁰ = -36,5° ± 2,5° (c = 1% éthanol).

40

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3603 cm ⁻¹
C=O	1631 cm ⁻¹
aromatique	1584, 1550, 1505 cm ⁻¹
morpholine	1115 cm ⁻¹

45

Analyse : C ₃₆ H ₄₅ NO ₄ = 555,76			
Calculé :	C% 77,80	H% 8,16	N% 2,52
Trouvé :	77,8	8,3	2,5

50

55

EXEMPLE 32 : 4-(8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) 1-oxo octyl) mor-

pholine.

A une solution de 290 mg du produit obtenu à l'exemple 31 dans 15 cm³ d'éthanol, on ajoute 145 mg de palladium sur charbon actif à 10% et on hydrogène sous 1300 mbar. On filtre et évapore le solvant à sec, chromatographie le résidu (280 mg) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 85-15), reprend à l'éther et obtient 256 mg du produit recherché.
 $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% éthanol).

10

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3604 cm ⁻¹
C = O	1629 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹
morpholine	1115 cm ⁻¹

15

20

Analyse : C ₃₆ H ₄₉ NO ₄ = 559,8			
Calculé :	C% 77,24	H% 8,82	N% 2,56
Trouvé :	77,5	9,1	2,5

25

PREPARATION DE L'EXEMPLE 33 : N-dibutyl 6-bromohexanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 4,41 g d'acide 5-bromohexanoïque en utilisant 11,1 g de dibutylamine. On obtient le produit recherché par distillation sous pression réduite et recueille 6,141 g de produit attendu.
 Eb : 139° C sous 0,5 mbar.

35

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1623 cm ⁻¹ (amide III)

40

EXEMPLE 33 : 8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) N,N-dibutyl 7-octynamide.

On opère comme à l'exemple 31 à partir de 0,7 g du composé obtenu à la préparation 33. En utilisant 0,463 mg de bromo dibutyl 7-octynamide (préparation de l'exemple 33). On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) 657 mg de produit attendu.
 $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5% éthanol).

50

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3603 cm ⁻¹
C = O	1621 cm ⁻¹
aromatique	1582 cm ⁻¹

55

EP 0 384 842 A1

Analyse : $C_{40}H_{55}NO_3 = 597,89$			
Calculé :	C% 79,82	H% 9,88	N% 2,33
Trouvé :	79,7	10,1	2,4

5

10 **EXEMPLE 34 : 8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) N,N-dibutyl 7-octanamide.**

On opère comme à l'exemple 32 à partir de 381 mg du produit obtenu à l'exemple 33 en utilisant 0,1 g de palladium sur charbon actif. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-

15 $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5% éthanol).

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C=O	1619 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹

20

25

Analyse : $C_{40}H_{59}NO_3 = 602,92$			
Calculé :	C% 79,82	H% 9,88	N% 2,33
Trouvé :	79,7	10,1	2,4

30

35 **PREPARATION DE L'EXEMPLE 35 : N-méthyl N-butyl 1-iodo hexanamide.**

A une solution de 5,288 g de N-méthyl N-butyl 1-bromo hexanamide (préparation de l'exemple 33) dans 105 cm³ d'acétone, on ajoute 4,497 g d'iodure de sodium, on agite 18 heures, filtre, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous vide. On obtient 6,139 g de produit attendu.

40

EXEMPLE 35 : 8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) N-butyl N-méthyl 7-octynamide.

On opère comme à l'exemple 33 à partir de 692 mg du produit obtenu à la préparation 33 en utilisant 516 mg de N-méthyl N-butyl 1-iodo hexanamide (préparation de l'exemple 35). Après chromatographie, on obtient 981 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 2-8) et obtient 586 mg du produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = -35,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% éthanol).

50

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C=O	1621 cm ⁻¹
C=C + aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹

55

EP 0 384 842 A1

Analyse : $C_{37}H_{49}NO_3 = 555,81$			
Calculé :	C% 79,95	H% 8,88	N% 2,51
Trouvé :	79,8	9,0	2,5

5

10 **EXEMPLE 36 :** (Z) 8-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) N-butyl N-méthyl 7-octênamide.

15 A une solution de 555 mg du produit obtenu à l'exemple 35 dans 11 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 50 mg de palladium sur sulfate de baryum et 0,22 cm³ de pyridine. On hydrogène sous une pression de 1500 mbars. On filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 620 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on recueille 360 mg du produit recherché que l'on chromatographie une seconde fois dans ces conditions. On obtient 344 mg de composé pur.

$[\alpha]_D^{20} = -32^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% éthanol).

20

Spectre IR : (CHCl ₃)	
-OH	3605 cm ⁻¹
C=O	1621 cm ⁻¹
C=C + aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹

25

Analyse : $C_{37}H_{51}NO_3 = 557,82$			
Calculé :	C% 79,66	H% 9,21	N% 2,5
Trouvé :	79,5	9,4	2,4

30

35

EXEMPLE 37 : 2-((7-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phényl) 6-heptynyl) oxy) N-butyl N-méthyl acétamide.

40

On opère comme à l'exemple 33 à partir de 0,7 g du composé obtenu à la préparation B de l'exemple 31 en utilisant 0,493 g de [(5-bromopentyl) oxy] N-butyl N-méthyl acétamide (préparation 21). Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 8-2), on obtient 460 mg du produit recherché.

45

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3603 cm ⁻¹ + associé
C=O	1634 cm ⁻¹
aromatique	1584, 1554, 1505 cm ⁻¹

50

Analyse : $C_{38}H_{51}NO_4 = 585,829$			
Calculé :	C% 77,91	H% 8,78	N% 2,29
Trouvé :	78,2	8,9	2,5

55

EXEMPLE 38 : 2-((7-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)- trièn 11bêta-yl) phényl) heptyl) oxy) N-butyl N-méthyl acétamide.

On opère comme à l'exemple 34 à partir de 300 mg du produit obtenu à l'exemple 37 en utilisant 0,1 g de palladium sur charbon actif. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 201 mg du produit recherché.

$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% éthanol).

Spectre IR : (CHCl ₃)	
-OH	3604 cm ⁻¹
C=O	1635 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₈ H ₅₅ NO ₄			
Calculé :	C% 77,38	H% 9,40	N% 2,37
Trouvé :	77,2	9,7	2,4

EXEMPLE 39 : N-butyl 4-[3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5 (10)-trièn 11bêta-yl] alpha alpha N-triméthyl benzène octanamide.

STADE A : N-butyl N-méthyl 4-[3,17bêta-bis [(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy] estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] benzène octanamide.

On agite pendant 2 heures 30 minutes 500 mg du produit obtenu à l'exemple 8, 20 cm₃ d'éther, 15 cm₃ de dihydropyranne et 15 mg d'acide paratoluènesulfonique. On ajoute alors 1 cm₃ de triéthylamine, verse dans un mélange 1-1 de glace et solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 640 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

Absence d'OH, présence de l'éther tétrahydropyrannylrique

amide III 1627 cm⁻¹

Aromatiques { 1574 cm⁻¹
1510 cm⁻¹
1497 cm⁻¹

STADE B : N-butyl alpha-N-diméthyl 4-[3,17bêta-bis [(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy] estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] benzène octanamide.

A une solution de 0,7 cm³ de diisopropylamine dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute entre 5 et 8 °C 2,8 cm³ d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane. On agite 10 minutes à +5 °C puis refroidit à -70 °C et ajoute une solution de 630 mg du produit obtenu au stade A dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite 30 minutes à -70 °C et ajoute 0,5 cm³ d'iodure de méthyle, agite 45 minutes, ajoute 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et ramène à température ambiante. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2). On obtient 567 mg de produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre RMN 300 MHz :

méthyl en alpha de l'amine : 1,07 (d) et 1,08 (d).

STADE C : N-butyl 4-[3,17bêta-dihydroxy éstra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] alpha alpha N-triméthyl benzène octanamide.

a) Diméthylation :

A une solution de 516 mg de produit obtenu au stade B dans 11,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à 48 °C ± 2 °C 9 cm³ d'une solution de lithium diisopropylamide, préparée à +5 °C / +8 °C par ajout de 6,2 cm³ d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane à une solution de 1,4 cm³ de diisopropylamine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. L'addition de la solution de lithium diisopropylamide terminée, on agite encore 15 minutes et ajoute en une fois 1,2 cm³ d'iodure de méthyle. On agite 45 minutes, verse 50 g d'un mélange 1-1 de glace et chlorure d'ammonium en solution saturée, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 560 mg de N-butyl alpha, alpha N-triméthyl 4-[3,17bêta bis (tétrahydro 2H pyran-2-yl) oxy] éstra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] benzène octanamide intermédiaire que l'on utilise tel quel pour la dépyranylation.

b) Dépyranylation :

L'extrait sec obtenu ci-dessus est dissout dans 15 cm³ de méthanol. On ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agite à température ambiante pendant 1 heure. On verse sur une solution saturée de chlorure de sodium et extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, évapore à sec et recueille 465 mg de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5) et obtient, après empâtage dans l'éther 207 mg de produit recherché.
[alpha_D] = -30° ± 2,5° (c = 0,5% éthanol).

Analyse : C ₃₃ H ₅₇ NO ₃ = 587,85			
Calculé :	C% 79,68	H% 9,77	N% 2,38
Trouvé :	79,8	9,9	2,5

PREPARATION DE L'EXEMPLE 40 : 4-(3,7-dioxo estr-4,9-dièn 11bêta-yl) benzène octanol.

On opère comme à la préparation 6A à partir de 3,6 g de produit obtenu à la préparation 4A. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5) 2,234 g de produit attendu.

EP 0 384 842 A1

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3623 cm ⁻¹
C = O	1735 cm ⁻¹
diénone	1658, 1602 cm ⁻¹
Aromatique	1570 (ép.), 1510 cm ⁻¹

EXEMPLE 40 : 4-[3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène nonamide.

STADE A : 4-(3,17-dioxo estr-4,9-dièn-11bêta-yl) benzène octane méthane sulfonate.

A une solution de 2,234 g du produit obtenu à la préparation de l'exemple 40 dans 20 cm³ de pyridine anhydre, on ajoute 3,36 g de chlorure de paratoluènesulfonyle. On agite 1 heure 30 minutes, ajoute 30 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, agite 30 minutes et extrait avec du chlorure de méthylène, les solvants sont séchés puis évaporés sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu (2,9 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1) et obtient 2,255 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O (17 céto)	1735 cm ⁻¹
diénone	1658, 1600 cm ⁻¹
aromatique	1510, 1496 cm ⁻¹
SO ₂	1359, 1496, 1176 cm ⁻¹

STADE B : 4-(3,17-dioxo estr 4,9-dièn 11bêta-yl) benzène nonane iodure.

On agite 1 heure au reflux 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm³ d'acétone avec 0,787 g d'iodure de sodium. On filtre l'insoluble et évapore à sec sous pression réduite. On reprend le résidu (3,6 g) dans 10 cm³ d'éther, filtre l'insoluble et évapore le filtrat à sec sous pression réduite, on obtient 1,722 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1735 cm ⁻¹
diénone	1658, 1602 cm ⁻¹
aromatique	1510 cm ⁻¹

STADE C : 4-(3,17-dioxo estr-4,9-dièn 11bêta-yl) benzène décane nitrile.

On agite 2 heures au reflux 3,6 g de produit obtenu au stade B dans 55 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'eau avec 0,872 g de cyanure de potassium. On ajoute 50 cm³ de glace, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore sous pression réduite et obtient 1,68 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C≡N	2245 cm ⁻¹
C=O	1735 cm ⁻¹
diénone	1658, 1602 cm ⁻¹
aromatique	1500 cm ⁻¹

STADE D : 4-(3-acétoxy 17-oxo estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) benzène décane nitrile.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 1,27 g du produit obtenu au stade C ci-dessus. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) 1,281 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C≡N	2245 cm ⁻¹
C=O	1750 cm ⁻¹ (OAC)
	1735 cm ⁻¹ (17-céto)
aromatique	1606, 1582, 1512, 1413 cm ⁻¹

STADE E : 4-(3-isobutyl carbonyloxy 17-oxo estra 1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène nonamide.

a) Hydrolyse du nitrile :

On agite au reflux pendant 60 heures 1,225 g du produit obtenu au stade D, 24 cm₃ d'éthanol et 1,5 cm₃ de lessive de soude. On refroidit et verse dans un mélange de 73 cm₃ d'acide chlorhydrique N et 100 cm₃ de glace, on agite 10 minutes, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,145 g de produit.

b) Amidification :

A une solution de 1,145 g du produit obtenu ci-dessus dans 50 cm₃ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,3 cm₃ de N-méthyl morpholine, 1 cm₃ de chloroformiate d'isobutyle. On agite 10 minutes puis ajoute 1 cm₃ d'isopropylméthylamine. On agite 30 minutes à température ambiante, verse dans 50 cm₃ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, agite 10 minutes, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (2 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 0,778 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	1755 cm ⁻¹ (ép.)
	1737 cm ⁻¹ (max)
	1621 cm ⁻¹ (amide III)
aromatique	1513, 1493 cm ⁻¹

STADE F : 4-[3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn 11bétay] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) benzène nonamid .

5 a) Réduction du 17-céto :

Dans une solution contenant 0,778 g du produit obtenu au stade E ci-dessus dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit par fractions 0,451 g d'hydru de triterbutoxy aluminium-lithium. On agite 30 minutes puis verse dans une solution glacée de phosphate monosodique, agite 30 minutes et extrait avec
10 du chlorure de méthylène. On évapore à sec sous pression réduite et obtient 0,9 g de produit 17-hydroxy.

b) Saponification :

15 On opère comme à l'exemple 2B à partir du produit obtenu ci-dessus et obtient après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 6-4) 613 mg de produit attendu.
[alpha]_D = -17° ± 1° (c = 1% éthanol).

20 Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3604 cm ⁻¹
C=O	1618 cm ⁻¹
Aromatiques	{ 1583 cm ⁻¹ 1500 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₇ H ₅₃ NO ₃ = 559,84			
Calculé :	C% 79,38	H% 9,54	N% 2,50
Trouvé :	79,3	9,7	2,5

40 **PREPARATION DE L'EXEMPLE 41 : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11bêta-[4-(6-hydroxy hexyl) oxy] phényl] estr-9-èn-3,17-dione.**

45 **STADE A : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11bêta-(4-hydroxy phenyl) 5-alpha-hydroxy estr-9-èn-3,17-dione.**

50 a) Préparation du magnésien.

On opère comme au stade A de l'exemple 1 en utilisant 7,1 g de magnésium en tournures et 50 g de 4-triméthylsilyloxy bromo benzène. On obtient une solution ≈ 0,95M de magnésien dans le tétrahydrofurane.

55 b) Condensation.

On opère comme au stade A de l'exemple 1 à partir de 10 g de 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de

5alpha, 10alpha-époxy estr-9,11-èn-3,17-dione obtenu selon EP 0 057 115 (exemple 7) en utilisant 110 cm³ de la solution du magnésien ci-dessus. On obtient 34,9 g de produit brut.

5 **c) Désilylation.**

Le produit brut obtenu ci-dessus est dissous dans 150 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 130 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium. On agite 15 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 26,9 g de produit brut que l'on empâte à 40° pendant 30 minutes dans 100 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (1-1). On filtre l'insoluble et obtient 5,77 g de produit recherché. Par chromatographie sur silice des liqueurs mères (éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 1-1), on recueille 5,7 g supplémentaires de produit recherché. On réunit les 2 lots de produits obtenus (11,47 g) que l'on recristallise dans l'éthanol. On obtient 8 g du produit attendu. F = 255° C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
Région OH	3464, 3280 cm ⁻¹
C = O	1720 cm ⁻¹
aromatique	1613, 1592, 1511 cm ⁻¹

25 **STADE B : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11béta-[4-((6-hydroxy hexyl) oxy) phényl] estr-9-èn-3,17-dione.**

A une solution de 3,77 g du produit obtenu au stade A dans 18 cm³ d'acétone, on ajoute 13,3 cm³ de soude 2N puis 3 cm³ de bromohexanol. On chauffe à 50° C 3 heures, on coule dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec du chlorure de méthylène et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (7,7 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 6-4 puis 1-1) et obtient 4,11 g de composé recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH- (de la chaîne)	3620 cm ⁻¹
OH en 5alpha	3509 cm ⁻¹
aromatique	1609, 1578, 1509 cm ⁻¹

45 **EXEMPLE 41 : 7-(4-(3,17béta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn 11béta-yl) phénoxy) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) heptanamide.**

50 **STADE A : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11béta-[4-[(6-[(4-méthylphényl) sulfonyloxy] hexyl] oxy] phényl] estr-9-èn-3,17-dione.**

On opère comme au stade A de l'exemple 40 à partir de 4,08 g du composé obtenu à la préparation de l'exemple 41 en utilisant 2,85 g de chlorure de paratoluènesulfonyl. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 2-1), on obtient 4,19 g de produit recherché que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

55 **STADE B : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5alpha-hydroxy 11béta-[4-[(6-iodohexyl) oxy] phényl] estr-9-èn-3,17-dione.**

EP 0 384 842 A1

On opère comme au stade B de l'exemple 40 à partir de 4,19 g du produit obtenu au stade A ci-dessus n utilisant 1,39 g d'iodure de sodium. ON obtient 3,9 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 5	3508 cm ⁻¹
17-céto	1733 cm ⁻¹
aromatique	1609, 1575, 1508 cm ⁻¹

STADE C : [4-[3,3-(1,2-éthanediyl) bis oxy 5alpha-hydroxy 17-oxo estr-9-èn-11bêta-yl] phénoxy] heptan nitrile.

On opère comme au stade C de l'exemple 40 à partir de 3,75 g du composé obtenu au stade B en utilisant 780 mg de cyanure de potassium. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 2,9 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 5alpha	3510 cm ⁻¹
C≡N	2248 cm ⁻¹
17-céto	1733 cm ⁻¹
aromatique	1609, 1576, 1508 cm ⁻¹

STADE D : [4-(3,20-dioxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) phénoxy] heptan nitrile.

On agite 2 heures à température ambiante un mélange de 2,46 g du produit obtenu austade C, 13 cm₃ de méthanol et 4 cm₃ d'acide chlorhydrique 2N. Après dilution à l'eau, extraction avec du chlorure de méthylène et distillation sous pression réduite, on recueille 2,2 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1). On obtient 1,875 g de produit recherché. F = 176 °C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C≡N	2250 cm ⁻¹
17-céto	1735 cm ⁻¹
3-céto	1658 cm ⁻¹
C = C	1609 cm ⁻¹
aromatique	1609, 1580, 1509 cm ⁻¹

STADE E : 7-[4-(3-acétoxy 17bêta-hydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] heptane nitrile.

a) Aromatisation.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 1,693 g du produit obtenu au stade D ci-dessus en utilisant 1,7 cm₃ d'anhydride acétique et 0,85 cm₃ de bromure d'acétyle. On obtient 2,15 g de produit brut.

b) Réduction de la cétone en 17.

On opère comme au stade B de la préparation 1 à partir de 2,15 g du produit obtenu ci-dessus en utilisant 280 mg d'hydruure de bore et de sodium. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 40-60), on obtient 1,12 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3612 cm ⁻¹
C=N	2250 cm ⁻¹
C=O	1753 cm ⁻¹
aromatique	1610, 1580, 1512, 1494 cm ⁻¹

STADE F : Acide 7-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] heptanoïque.

On opère comme au stade B de l'exemple 2 à partir de 900 mg de produit obtenu au stade E ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : essence G-acétone 65-35 à 1% d'acide acétique puis acétone seule), on obtient 779 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3602 cm ⁻¹
C=O	1731, 1709 cm ⁻¹
aromatique	1610, 1581, 1512 cm ⁻¹

STADE G : 7-(4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn 11bêta-yl) phénoxy) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) heptanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 400 mg du produit obtenu ci-dessus en utilisant 0,34 cm₃ d'isopropylméthylamine. On obtient 511 mg de produit brut (carbonate, en 3, intermédiaire) que l'on saponifie en opérant comme au stade A de l'exemple 2. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle puis acétone à 1% d'acide acétique) on obtient 336 mg de produit recherché.

$[\alpha]_D = -39^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,7% éthanol).

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3604 cm ⁻¹
C=O	1619 cm ⁻¹ amide III
aromatique	1581, 1511 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₅ H ₄₉ NO ₄ = 547,79			
Calculé :	C% 76,74	H% 9,01	N% 2,55
Trouvé :	77,0	9,0	2,6

EXEMPLE 42 : N-butyl 4-[3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-y] N-méthyl benzène.

En opérant comme à l'exemple 21 à partir du produit obtenu au stade A de la préparation 4, on a obtenu 250 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C≡CH	3305 cm ⁻¹
OH	3598 cm ⁻¹
C = O	1621 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1500 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₉ H ₅₃ NO ₃ = 583,86			
Calculé :	C% 80,23	H% 9,15	N% 2,4
Trouvé :	80,1	9,3	2,4

PREPARATION DE L'EXEMPLE 43 : 11bêta-(4-hydroxyphényl) estra-4,9-dièn-3,17-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 3 à partir de 1 g du composé obtenu au stade A de la préparation de l'exemple 41. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 703 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3596 cm ⁻¹
C = O	1735 cm ⁻¹
C = O	1657 cm ⁻¹
aromatique	1612, 1593, 1511 cm ⁻¹

PREPARATION B DE L'EXEMPLE 43 : [(5-bromopentyl) oxy] N-butyl N-méthyl acétamide.**STADE A : bromo N-butyl N-méthyl acétamide.**

A une solution refroidie à -20° C de 11,9 cm³ de bromure de bromoacétyle dans 180 cm³ d'éther, on ajoute 26 g de butylméthylamine en solution dans 120 cm³ d'éther. On ramène la température à 20° C, agite 30 minutes, dilue à l'eau et extrait à l'éther. On évapore à sec sous pression réduite. On distille le résidu (27,4 g) sous pression réduite (0,05 mbar) à 79/83° C. On obtient 19,36 g de produit recherché.

Analyse : C ₇ H ₁₄ BrNO = 208,105				
Calculé :	C% 40,40	H% 6,78	N% 6,73	Br% 38,39
Trouvé :	40,3	7,0	6,7	38,2

STADE B : 5-[[[diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] oxy] pentanol.

A une solution composée de 10 g de 4-pentanol, 200 cm³ de chlorure de méthylène, 19,5 cm³ de triéthylamine et 566 mg de 4-diméthylaminopyridine, on ajoute en refroidissant 19,14 g de chlorure de tertbutyldiméthylsilyle. On agite 1 heure à température ambiante, dilue à l'eau, décante la phase organique, la lave, la sèche et l'évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (42 g) sur silice (éluant : essence G-acétate d'éthyle 95-5). On obtient 23,3 g de silyloxy pentène que l'on dissout dans 250 cm³ de tétrahydrofuranne. On ajoute à 20 °C 6 cm³ de complexe borane-méthylsulfure. On agite 30 minutes à 20/25 °C puis 30 minutes à 35 °C. On ajoute à +10 °C, 18 cm³ de lessive de soude puis 18 cm³ d'eau oxygénée, on agite 30 minutes. On dilue à l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution de thiosulfate de sodium à 10%, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (25,85 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2). On recueille 22,7 g de produit que l'on distille sous pression réduite (0,06 mbar) et obtient 18,7 g du composé recherché. Eb = 73-75 °C/0,06 mbar.

STADE C : N-butyl [(5-hydroxypentyl) oxy] N-méthyl acétamide.

A une solution de 8 g de l'alcool obtenu au stade B ci-dessus, dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,16 g d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile, agite 30 minutes à température ambiante, ajoute goutte à goutte en 15 minutes une solution de 9,5 g du bromé obtenu au stade A ci-dessus dans 13 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite 16 heures à température ambiante, ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous vide. On obtient 14,8 g de N-butyl [5-[(diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] oxy] pentyl) oxy] N-méthyl acétamide intermédiaire que l'on dissout dans 83 cm³ de tétrahydrofuranne et 46 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium. On agite 2 heures à température ambiante, coule dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (13,6 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-isopropanol 94-6) et obtient 7,28 g du composé recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

-OH	3628 cm ⁻¹
C=O	1645 cm ⁻¹

STADE D : [(5-bromopentyl) oxy] N-butyl N-méthyl acétamide.

A une solution de 7,2 g du produit obtenu au stade C ci-dessus dans 73 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à -10 °C 13 g de tétrabromométhane et 10,3 g de triphénylphosphine. On agite 1 heure à 0 °C et chromatographie le milieu réactionnel sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 7-3). On obtient 7,49 g du composé recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	1644 cm ⁻¹
-----	-----------------------

Analyse : C₁₂H₂₄BrNO₂ = 294,24

Calculé :	C% 48,98	H% 8,22	N% 4,76	Br% 27,15
Trouvé :	48,6	8,2	4,6	26,3

EXEMPLE 43 : N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide.

5 **STADE A :** N-butyl [5-[4-(3,17-dioxy estra-4,9dièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide.

A une solution de 2,5 g de produit obtenu au stade A de la préparation de l'exemple 41 dans 26 cm³ d'acétone et 6,4 cm³ de soude 2N, on ajoute 3,75 g de [(5-bromopentyl) oxy] N-butyl N-méthyl acétamide (obtenu à la préparation ci-dessus) en solution dans 6 cm³ d'acétone. On agite 5 heures à 50 °C, refroidit, verse dans l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (6,8 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle) et obtient 2,63 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

15 C=O | 1735 cm⁻¹ (17-céto)
| 1657 cm⁻¹
C=C + aromatique 1609, 1580, 1509 cm⁻¹

25 **STADE B :** N-butyl [5-[4-(3-hydroxy 17-oxo estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 2,61 g du produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 2,61 g d'hydroxyde de palladium sur oxyde de magnésium. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 9-1), on obtient 1,83 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

35 OH 3598 cm⁻¹
C=O | 1732 cm⁻¹ (17-céto)
| 1634 cm⁻¹ (amide III)
aromatique 1611, 1581, 1511 cm⁻¹

40 **STADE C :** N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide.

45 On opère comme au stade B de la préparation 1 à partir de 500 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 66 mg d'hydrure de bore et de sodium. On chromatographie sur silice le résidu (514 mg) (éluant : chlorure de méthylène-isopropanol 95-5) puis une seconde fois (éluant : acétate d'éthyle). On obtient 343 mg du produit recherché.
50 [alpha]_D = -31,1° (c = 1% chloroforme).

Spectre IR : (CHCl₃)

55 OH 3603 cm⁻¹
C=O 1634 cm⁻¹ (amide III)
aromatique 1611, 1581, 1511 cm⁻¹

Analyse : $C_{36}H_{51}NO_5 = 577,81$			
Calculé :	C% 74,83	H% 8,89	N% 2,42
Trouvé :	74,8	9,0	2,3

5

10 **EXEMPLE 44 : N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide.**

15 A une solution de 500 mg du produit obtenu à l'exemple 43 dans 4 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 6 cm³ d'une solution 0,44M d'acétylure de potassium dans le tétrahydrofuranne (préparée en faisant barboter de l'acétylène dans une solution de tertiobutylate de potassium dans le tétrahydrofuranne). On agite 30 minutes, puis verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (504 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 85-15 puis sous pression éluant : chlorure de méthylène-acétone 90-10) et obtient 264 mg de produit recherché.

20 $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,8% éthanol).

20

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3600 cm ⁻¹
C≡CH	3304 cm ⁻¹
C = O	1634 cm ⁻¹
aromatique	1611, 1581, 1511 cm ⁻¹

25

30

Analyse : $C_{38}H_{51}NO_5 = 601,83$			
Calculé :	C% 75,83	H% 8,54	N% 2,32
Trouvé :	75,5	8,6	2,2

35

40 **PREPARATION DE L'EXEMPLE 45 : Acide 8-[4-(3,17-dioxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) phénoxy] octa-noïque.**

45 **STADE A** : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11bêta-[4-[(8-hydroxy acétyl) oxy] phényl] 5-alpha-hydroxy-estr-9-èn-3,17-dione.

45

On opère comme au stade A de l'exemple 43 à partir de 1,5 g du produit obtenu au stade A de la préparation de l'exemple 41 en utilisant 2,22 g de 8-bromo-octanol. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 6-4), on obtient 1,475 g de produit recherché.

50

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3620, 3509 cm ⁻¹
17-céto	1733 cm ⁻¹
aromatique	1609, 1577, 1508 cm ⁻¹ du type -C ₆ H ₄ -OH

55

STADE B : 11bêta-[4-[(8-hydroxy octyl) oxy] phényl] estra-4,9-dièn-3,17-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 2 à partir de 1,44 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 1-1), on obtient 1,049 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3620 cm ⁻¹
17-céto	1735 cm ⁻¹
diénone	1658 cm ⁻¹
C = C + aromatique	1609, 1580, 1509 cm ⁻¹

STADE C : Acide 8-[4-(3,17-dioxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) phénoxy] octanoïque.

On opère comme au stade C de la préparation 2 à partir de 1,008 g de produit obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 1,25 cm³ du réactif à Heilbron-Jones. On obtient 1,009 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
Acide (d'après la région OH) avec C = O : 1710 cm ⁻¹	
17-céto	1735 cm ⁻¹
diénone	1658 cm ⁻¹
C = C + aromatique	1609, 1580, 1509 cm ⁻¹

EXEMPLE 45 : 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) octanamide.

STADE A : 8-[4-(3,17dioxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) octanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 1 g du produit obtenu à la préparation ci-dessus en utilisant 1,03 cm³ de N-isopropylméthylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 60-40), on obtient 722 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
amide III	1621 cm ⁻¹
17-céto	1735 cm ⁻¹
diénone	1658 cm ⁻¹
C = C + aromatique	1580, 1509 cm ⁻¹

STADE B : 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) octanamide.

a) Aromatisation.

On opère comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 695 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus et en utilisant 0,7 cm³ d'anhydride acétique et 0,35 cm³ de bromure d'acétyl. On obtient 815 mg de 3-acétoxy brut intermédiaire.

b) Saponification.

On opère comme au stade A de l'exemple 2. On obtient 677 mg de produit 3-hydroxy 17-céto brut.

c) Réduction de la cétone en 17.

On opère comme à l'exemple 28 en utilisant 767 mg de tri-terbutoxy alumino hydrure de lithium. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-chlorure de méthylène 6-4) puis successivement, sous pression, méthanol-eau (85-15), (75-25) et enfin deux fois acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (6-4), on obtient 211 mg du produit recherché.
 $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,7% éthanol).

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3603 cm ⁻¹
C = O	1619 cm ⁻¹ (amide III)
aromatique	1612, 1581, 1511 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₆ H ₅₁ NO ₄ = 561,81			
Calculé :	C% 76,96	H% 9,15	N% 2,49
Trouvé :	77,3	9,3	2,5

PREPARATION DE L'EXEMPLE 46 : 8-bromo N-butyl N-méthyl octanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 5 g d'acide 8-bromo octanoïque en utilisant 13 cm³ de N-méthyl butylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5), on obtient 6,14 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O (type amide tertiaire) :	1627 cm ⁻¹

EXEMPLE 46 : N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estro-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide.

STADE A : 8-[4-(3,17bêta-dioxy estro-4,9-diène-11bêta-yl) phénoxy] N-butyl N-méthyl octanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 43 à partir de 725 mg du produit obtenu à la préparation de

l'exemple 43 en utilisant 0,2 cm₃ de 8-bromo N-butyl N-méthyl octanamide obtenu à la préparation ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : Essence G-acétate d'éthyle 4-6), on obtient 540 mg du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
17-céto	1735 cm ⁻¹
3-céto	1657 cm ⁻¹
amide III	1628 cm ⁻¹
bandes aromatiques	1580, 1509 cm ⁻¹ du type -O-C ₆ H ₅

STADE B : 8-[4-(3-hydroxy 17-oxo estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-butyl N-méthyl octanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 2 à partir de 470 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 260 mg d'hydroxyde de palladium sur oxyde de magnésium. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-essence G 1-1), on obtient 360 mg du composé recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3596 cm ⁻¹
C=O	1732 cm ⁻¹
amide III	1623 cm ⁻¹
bandes aromatiques	1581, 1511 cm ⁻¹

STADE C : N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide.

On opère comme au stade B de la préparation 1 à partir de 360 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 72 mg d'hydrure de bore et de sodium.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3602 cm ⁻¹
C=O	1623 cm ⁻¹ (amide III)
bandes aromatiques	1581, 1511 cm ⁻¹

EXEMPLE 47 : N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide.

STADE A : N-butyl 8-[4-(17bêta-hydroxy 3-oxo 19-nor 17alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 43 à partir de 1,975 g de 17bêta-hydroxy 11bêta-(4-hydroxyphényl) 19-nor 17alpha-pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one (préparé selon BF. 2 522 328) en utilisant 1,9 cm₃ de 8-bromo N-butyl N-méthyl octanamide (préparation A de l'exemple 46). Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 7-3), on obtient 2,45 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3598 cm ⁻¹
C≡CH	3305 cm ⁻¹
C=O	1644 et 1628 cm ⁻¹ amide III
C=C + aromatique	1611, 1508 cm ⁻¹

10

STADE B : N-butyl N-méthyl 8-[4-[3-oxo 17bêta-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy] 19-nor 17alpha-pregna-4,9-dièn-11bêta-yl) phénoxy] octanamide.

15

A une solution de 2,45 g du composé obtenu au stade A ci-dessus dans 25 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 5 cm³ de dihydropyranne, on ajoute 75 mg d'acide paratoluènesulfonique. On agite 2 heures à température ambiante, ajoute 1 cm³ de triéthylamine, dilue avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore a sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (4,3 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 7-3) et obtient 2,61 g du composé attendu.

20

Spectre IR : (CHCl ₃)	
absence d'OH	
C≡CH	3304 cm ⁻¹
C=O	1644, 1628 cm ⁻¹
C=C et aromatique	1610, 1508 cm ⁻¹

25

30

STADE C : N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide.

35

On opère comme à l'exemple 8 à partir de 515 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 0,5 cm³ d'anhydride acétique et 0,25 cm³ de bromure d'acétyle et pour la saponification, 1 cm³ de lessive de soude. Après chromatographie sur silice (éluant : Essence G-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 460 mg du produit recherché.

40

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3599 cm ⁻¹
C≡CH	3304 cm ⁻¹
C=O	1623 cm ⁻¹ amide III
aromatique	1611, 1581, 1511, 1502 cm ⁻¹ (ép.)

45

50

Analyse : C ₃₉ H ₅₃ NO ₄			
Calculé :	C% 78,09	H% 8,90	N% 2,33
Trouvé :	78,0	8,9	2,1

55

PREPARATION DE L'EXEMPLE 48 : 9-bromo N-butyl N-méthyl 7-nonynamid .

STADE A : 6-bromo N-butyl N-méthyl hexanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 4,88 g d'acide 6-bromohexanoïque en utilisant 4,36 cm³ de N-méthylbutylamine et obtient 7,0 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : N-butyl 9-hydroxy N-méthyl 7-nonynamide.

On refroidit à -60 ° C une solution de 1,77 cm³ d'alcool propargylique, 30 cm³ de tétrahydrofurane et 7,5 cm³ d'hexaméthyl phosphotriamide puis on ajoute 37,5 cm³ d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane. On agite 45 minutes à -30 ° C. On ajoute alors 7 g du produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 7 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 16 heures à température ambiante, verse sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave avec de l'acide chlorhydrique 2N, du bicarbonate de sodium en solution saturée, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (5,78 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 70-30) puis (chlorure de méthylène-isopropanol 95-5) et obtient 1,65 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3611 cm ⁻¹
C=O	1627 cm ⁻¹ amide

STADE C : 9-bromo N-butyl N-méthyl 7-nonynamide.

A une solution de 1,65 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 16,5 cm³ de chlorure de méthylène et refroidie à -5 ° C, on ajoute 2,85 g de tétrabromure de carbone et 2,25 g de triphénylphosphine. On agite 30 minutes à 0 ° C et chromatographie la solution réactionnelle sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 90-10). On obtient 1,82 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C=O	1628 cm ⁻¹ amide
C=C	2230 cm ⁻¹

EXEMPLE 48 : N-butyl 9-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl 7-nonynamide.**STADE A** : N-butyl 9-[4-(3,17-dioxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl 7-nonynamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 43 à partir de 816 mg du composé obtenu à la préparation de l'exemple 43 en utilisant 1,25 g de 9-bromo N-butyl N-méthyl 7-nonynamide (préparation ci-dessus). On obtient 2,2 g de produit brut auquel on ajoute 270 mg d'un lot précédent. On chromatographie le tout sur silice (éluant : acétate d'éthyle-Essence G 75-25) et recueille 1,126 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

C≡C	2220 cm ⁻¹
C=O	1735 cm ⁻¹ (17-céto)
	1657 cm ⁻¹ (3-céto)
amide III	1628 cm ⁻¹
C=C + aromatique	1610, 1582, 1508 cm ⁻¹

STADE B : N-butyl 9-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl 7-nonynamide.

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 3 à partir de 1,1 g du produit obtenu ci-dessus en utilisant 1,1 cm₃ d'anhydride acétique et 0,55 cm₃ de bromure acétyle pour l'obtention du 3-acétoxy, 2,8 cm₃ de soude 2N pour la saponification en 3 et 142 mg d'hydrure de bore et de sodium pour la réduction du 17-céto. Après chromatographies successives sur silice (éluant : acétate d'éthyle-Essence G 70-30, microbondapack C₁₈, éluant : méthanol-eau 80-20) puis à nouveau sur silice (éluant : acétate d'éthyle-Essence G 70-30), on obtient 540 mg de produit recherché.
[α]_D = -67° ± 2° (c = 0,83% chloroforme)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3606 cm ⁻¹
C=C	2220 cm ⁻¹
C=O	1620 cm ⁻¹
aromatique	1582, 1510 cm ⁻¹

Analyse : C₃₈H₅₁NO₄ = 585,83

Calculé :	C% 77,91	H% 8,77	N% 2,39
Trouvé :	78,0	9,0	2,3

EXEMPLE 49 : N-butyl 9-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl nonanamide.

On hydrogène sous 1900 mbars pendant 1 heure une solution de 212 mg du produit obtenu à l'exemple 48 et 42 mg du catalyseur de Wilkinson en solution dans 2 cm₃ de toluène et 2 cm₃ d'éthanol. On évapore sous pression réduite et chromatographie le résidu (265 mg) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-Essence G 70-30), on obtient 168 mg du composé recherché.
[α]_D = -32° (c = 0,49% CHCl₃).

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3603 cm ⁻¹
C=O	1624 cm ⁻¹
aromatique	1581, 1511 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₈ H ₅₅ NO ₄			
Calculé :	C% 77,37	H% 9,4	N% 2,38
Trouvé :	77,4	9,6	2,4

PREPARATION DE L'EXEMPLE 50 : 17bêta-acétyloxy 11bêta-(10-hydroxy décyl) estra-4,9-dièn-3-one.

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 11bêta-[11-[(11-diméthyléthyl) silyl] oxy] décyl] 5alpha-hydroxy estr-9-èn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 5 à partir de 19,5 g de l'époxyde obtenu selon EP 0 057 115 (ex. 7) et en utilisant 113,5 cm³ d'une solution 0,59M de 10-(diméthyl tertbutylsilyloxy) décyl magnésien. On obtient 43,78 g de produit brut auquel on joint 11,3 g d'une préparation précédente. On chromatographie le tout sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 23,15 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3616 cm ⁻¹ (en 17)
	3508 cm ⁻¹ (en 5)
C=O	1732 cm ⁻¹ (17-céto)

STADE B : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta-[[10-[diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] oxy] décyl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de la préparation 5 à partir de 23,57 g du produit obtenu au stade A en utilisant 1,447 g d'hydrure de bore et de sodium. On obtient 22,342 g du produit recherché. On chromatographie 103 mg du produit obtenu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et recueille 96,8 mg de produit pur.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3612, 3510 cm ⁻¹
t-butyl diméthylsilyloxy	1255, 836 cm ⁻¹

STADE C : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 17bêta-acétyloxy 11bêta-[[10-[diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] oxy] décyl] 5-alpha-hydroxy estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade C de la préparation 5 à partir de 22,225 g du produit obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 44,5 cm³ de pyridine et 22,25 cm³ d'anhydride acétique. On obtient 23,74 g de produit attendu.

STADE D : 17bêta-acétyloxy 11bêta-(10-hydroxy décyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme au stade D de la préparation 5 à partir de 23,74 g du produit obtenu au stade C ci-

dessus en utilisant 100 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 15,238 g de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3616 cm ⁻¹
diénone	1654, 1600 cm ⁻¹

EXEMPLE 50 : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-décanamide.

STADE A : Acide 17bêta-acétoxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-décanoïque.

On opère comme au stade E de la préparation 5 à partir de 942 mg de 17bêta-acétoxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-décanol (obtenu à la préparation ci-dessus) en utilisant 1,1 cm³ de réactif de Heilbron-Jones. On obtient 964 mg de produit attendu utilisé tel quel.

STADE B : 17bêta-acétoxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-décanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 940 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 0,41 cm³ de méthylisopropylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : Essence G-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 705 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OAC	1728 cm ⁻¹
diénone	1653 cm ⁻¹
amide III	1622 cm ⁻¹

STADE C : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-décanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 194 mg du composé obtenu au stade ci-dessus en utilisant 0,3 cm³ de soude 2N. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 165 mg de produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3613 cm ⁻¹
diénone	1644 cm ⁻¹
amide III	1621 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₂ H ₅₁ NO ₃ = 497,77			
Calculé :	C% 77,21	H% 10,32	N% 2,81
Trouvé :	77,1	10,3	2,8

EXEMPLE 51 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-décanamide.

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 0,5 g du composé obtenu à l'exemple 50 en utilisant 0,5 cm₃ d'anhydride acétique et 0,25 cm₃ de bromure d'acétyle lors de l'aromatisation et 1,6 cm₃ de soude 2N pour la saponification. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-Essence G 7-3), on obtient 357 mg de produit attendu. Après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 318 mg de produit recherché. F = 150° C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C = O (amide)	1617 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₂ H ₅₁ NO ₃ = 497,77			
Calculé :	C% 77,21	H% 10,32	N% 2,81
Trouvé :	77,4	10,5	2,9

EXEMPLE 52 : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(17bêta-hydroxy 3-oxo 4,9-dièn-11bêta-yl) décyle.**STADE A : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(17bêta acétoxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) décyle.**

A une solution refroidie à 0° C de 470 mg de 17bêta-acétoxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-décanol (obtenu à la préparation de l'exemple 50) dans 4 cm₃ de toluène et 122 mg de diméthylaminopyridine, on ajoute 118 mg de triphosgène. On agite 30 minutes à température ambiante et ajoute 312 cm₃ de méthylisopropylamine. On agite 30 minutes à température ambiante, verse sur de l'acide chlorhydrique 0,1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (642 mg) sur silice (éluant Essence G-acétate d'éthyle 6-4) et obtient 545 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O (OAC)	1728 cm ⁻¹
C = O (amide)	1672 cm ⁻¹
C = O (diénone)	1657 cm ⁻¹
C = C conjugué	1601 cm ⁻¹

STADE B : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(17bêta-hydroxy 3-oxo 4,9-dièn-11bêta-yl) décyle.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 293 mg du produit obtenu au stade ci-dessus n utilisant 1 cm₃ de soude 2N. Après chromatographie sur silice (éluant : Essence G-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 244 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

carbamate	1672 cm ⁻¹
diénone	1657, 1600 cm ⁻¹
OH	3615 cm ⁻¹

Analyse : C₃₃H₅₃NO₄ = 527,79

Calculé :	C% 75,10	H% 10,12	N% 2,65
Trouvé :	74,9	10,1	2,7

EXEMPLE 53 : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) décyle.

STADE A : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(3,17bêta-diacétoxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) décyle.

On opère comme au stade A de l'exemple 8 à partir de 230 mg du composé obtenu au stade A de l'exemple 52 en utilisant 230 cm³ d'anhydride acétique et 115 cm³ de bromure d'acétyle. On obtient 234 mg du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O

1730 cm ⁻¹	(OAC en 17)
1750 cm ⁻¹	(OAC en 3)
1680 cm ⁻¹	(carbamate)

STADE B : Méthyl (1-méthyléthyl) carbamate de 10-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) décyle.

On opère comme à l'exemple 8 au stade B à partir de 260 mg du produit obtenu au stade précédent. Après chromatographie sur silice (éluant : Essence G-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 245 mg du produit recherché:

Analyse : C₃₃H₅₃NO₄ = 527,79

Calculé :	C% 75,10	H% 10,12	N% 2,65
Trouvé :	75,6	10,5	2,6

Spectre IR : (CHCl₃)

OH 3606 cm⁻¹
 >=O 1672 cm⁻¹
 5 aromatique 1619, 1610, 1583, 1498 cm⁻¹

10 **EXEMPLE 54** : 3,17bêta-dihydroxy 17alpha-méthyl N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undecanamide.

15 **STADE A** : 3-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 17-oxo-estra-1,3,5(10) -trièn-11bêta-undecanamide.

On agite au reflux pendant 30 minutes 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 15, avec 200 cm₃ de méthanol ainsi que 2,2 g d'hydroxyde de palladium sur magnésie, filtre, évapore les solvants sous pression réduite et obtient 985 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétonitrile) et obtient 543 mg du produit recherché.
 20 [alpha]_D = +121° ± 3° (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

25 OH 3598 cm⁻¹
 C=O 1732 cm⁻¹ (17-céto)
 1619 cm⁻¹
 30 aromatique 1582, 1499 cm³

35 **STADE B** : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 19-nor-17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-undecanamide.

A une solution de 0,5 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 10 cm₃ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute à 20° C 13,7 cm₃ de bromure d'éthyle magnésium 0,6M. On agite 2 heures, verse dans une solution de chlorure d'ammonium, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (466 mg) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1) et obtient 225 mg du produit attendu. F = 148° C.
 40 [alpha]_D = +83° ± 2,5° (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

45 OH 3604 cm⁻¹
 >C=O 1617 cm⁻¹ (amide III)
 50 aromatique 1582, 1498 cm⁻¹

55 Analyse : C₃₂H₅₅NO₃ = 525,82

Calculé :	C% 77,66	H% 10,54	N% 2,66
Trouvé :	77,9	10,8	2,5

EXEMPLE 55 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 19-nor-17alpha-pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-undecanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 21 à partir de 0,954 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 54 en utilisant 1,470 g de complexe acétylure de lithium-éthylène diamine. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1) 284 mg du produit recherché.

$[\alpha]_D^{20} = +43,5^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,2% éthanol)

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3600 cm ⁻¹
C≡C	3305 cm ⁻¹
aromatique	1582, 1499 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₅ H ₅₃ NO ₃ = 535,82			
Calculé :	C% 78,46	H% 9,97	N% 2,61
Trouvé :	78,5	9,9	2,4

EXEMPLE 56 : Propanoate de 3-hydroxy 11bêta-(11-(méthyl (1-méthyléthyl) amino) 11-oxo undecyl) estra-1,3,5(10)-trièn-17bêta-yle.

STADE A : 3,17bêta dipropanoate de 11bêta-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-undécanamide.

A une solution de 0,511 g du produit obtenu au stade B de l'exemple 16 dans 5,1 cm³ de pyridine, on ajoute 0,3 cm³ de chlorure de propionyle, agite 1 heure 45 minutes et ajoute 0,1 cm³ de chlorure de propionyle, agite 1 heure 30 minutes puis verse dans 30 g d'eau et glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et distille à sec sous pression réduite. On obtient 0,848 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4).

Spectre IR : (CHCl₃)

absence d'OH

>C=O

aromatique

1750 cm⁻¹
1725 cm⁻¹
1624 cm⁻¹ (amide III)
1496 cm⁻¹

STADE B : Propanoate de 3-hydroxy 11bêta-(11-(méthyl (1-méthyléthyl) amino) 11-oxo undecyl) estra-1,3,5(10)-trièn-17bêta-yle.

A une solution de 0,34 g du produit obtenu au stade A ci-dessus dans 4 cm³ de méthanol, on ajoute 55 mg de bicarbonate de potassium en solution dans 0,4 cm³ d'eau. On agite 22 heures à température

ambiante, ajout de l'eau, extrait avec du chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (0,304 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4) et obtient 0,285 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3600 cm ⁻¹
carbamate	1720 cm ⁻¹
C = O (amide)	1617 cm ⁻¹
aromatique	1582, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₆ H ₅₇ NO ₄ = 567,86			
Calculé :	C% 76,14	H% 10,12	N% 2,47
Trouvé :	76,4	10,3	2,3

EXEMPLE 57 : N,N-bis (1-méthyléthyl) 17bêta-hydroxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

STADE A : N,N-bis (1-méthyléthyl) 17bêta-acétyloxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 1,44 g d'acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièn undécanoïque obtenu au stade E de la préparation 5, en utilisant 2,1 cm³ de diisopropylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 0,533 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OAC	1728 cm ⁻¹
diénone	1654 cm ⁻¹

STADE B : N,N-bis (1-méthyléthyl) 17bêta-hydroxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 248 g du composé obtenu comme au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 91 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3618 cm ⁻¹
>C=O	1552, 1442 cm ⁻¹
amide III	1620 cm ⁻¹

Analyse : $C_{35}H_{57}NO_3 = 539,85$			
Calculé :	C% 77,87	H% 10,64	N% 2,59
Trouvé :	77,6	10,7	2,5

5

10 **EXEMPLE 58** : N,N-bis (1-méthyléthyl) 3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme à l'exemple 8 à partir de 0,952 g de produit obtenu comme au stade A de l'exemple 57. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 302 mg de produit recherché.

15

Spectre IR : ($CHCl_3$)	
OH	3607 cm^{-1}
C=O	1617 cm^{-1} (amide III)
aromatique	$1582, 1498\text{ cm}^{-1}$

20

25

EXEMPLE 59 : 3,17bêta-dihydroxy alpha,N-diméthyl N-(1-méthyléthyl) estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

30 **STADE A** : 3,17bêta-bis (tétrahydropyranyloxy) N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On agite pendant 1 heure un mélange de 1,045 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 16, 50 cm_3 d'éther, 3,75 cm_3 de dihydropyranne et 30 mg d'acide paratoluènesulfonique. On verse ensuite sur 35 100 cm_3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On évapore à sec sous pression réduite et obtient 2,216 g de résine que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5). On recueille 1,38 g du produit recherché.

Spectre IR : ($CHCl_3$)

40

absence d'OH

>C=O

1621 cm^{-1} (amide III)

aromatique

$1573, 1497\text{ cm}^{-1}$

45

50 **STADE B** : 3,17bêta-dihydroxy alpha,N-diméthyl N-(1-méthyléthyl) estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 39 à partir de 435 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. On obtient 430 mg de produit dont on hydrolyse les pyranyles par agitation dans un mélange de 4 cm_3 d'éthanol et 4 cm_3 d'acide chlorhydrique 2N. Après concentration au demi sous pression réduite, 55 extraction au chlorure de méthylène, on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95-5) et obtient 0,178 g de produit recherché.
 $[\alpha]_D = +90^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,15% éthanol)

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C = O	1615 cm ⁻¹ (amide III)
aromatique	1582, 1498 cm ⁻¹

5

10 **EXEMPLE 60 : 3,17bêta-dihydroxy alpha,alpha-diméthyl N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.**

15 On opère comme au stade C de l'exemple 39 à partir de 210 mg de produit obtenu comme au stade A de l'exemple 59. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (95-5), on obtient 103 mg du produit recherché.

[alpha]_D = +72° ± 2,5° (c = 0,5% éthanol)

20

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3604 cm ⁻¹
C = O	1600 cm ⁻¹
aromatique	1580, 1498 cm ⁻¹

25

Analyse : C ₃₅ H ₅₇ NO ₃			
Calculé :	C% 77,87	H% 10,64	N% 2,59
Trouvé :	77,9	10,8	2,5

30

35 **EXEMPLE 61 : 1-(11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl) 4-méthyl pipérazine.**

40 **STADE A : 1-(11-(17bêta-acétyloxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl) 4-méthyl pipérazine.**

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 3,886 g de l'acide obtenu comme au stade E de la préparation 5 en utilisant 4,33 cm₃ de N-méthyl pipérazine. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-méthanol 95-5) puis 90-10), on obtient 3,14 g du produit recherché.

45

Spectre IR : (CHCl₃)
 >C=O 1730 cm⁻¹ (OAC)
 diénone + N-C=O 1646 cm⁻¹

50

STADE B : 1-(11-(17bêta-hydroxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl) 4-méthyl pipérazine.

55 On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 1,398 g du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95-5), on obtient 1,012 g du produit attendu.

[alpha]_D = -36° ± 2,5° (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH 3615 cm⁻¹
 >C=O 1642 cm⁻¹

Analyse : C₃₄H₅₄N₂O₃ : 538,82

Calculé :	C% 75,78	H% 10,10	N% 5,20
Trouvé :	75,9	10,1	5,1

EXEMPLE 62 : 4-[11-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) 1-oxo undécyl] 4-méthyl pipérazine.

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 1,619 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 61. Après deux chromatographies successives sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95-5), on obtient 466 mg du produit recherché.
 $[\alpha]_D^{20} = +70,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3610 cm ⁻¹
amide III	1622 cm ⁻¹
aromatique	1582, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C₃₄H₅₄N₂O₃ : 538,82

Calculé :	C% 75,78	H% 10,10	N% 5,20
Trouvé :	76,0	10,0	5,1

EXEMPLE 63 : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 17bêta-hydroxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.**STADE A** : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 17bêta-acétyloxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 2,35 g du composé obtenu au stade E de la préparation 5 en utilisant 2,5 cm³ de 2,2-diméthylaziridine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 92,5-7,5), on obtient 2,08 g de produit.

Spectr IR : (CHCl₃)

=C-NH	3445 cm ⁻¹
OAC	1728 cm ⁻¹
diénone + amide II	1657 cm ⁻¹
amide II	1517 cm ⁻¹

STADE B : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 17bêta-hydroxy 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 720 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 420 mg de produit recherché.

$[\alpha]_D = -38^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,7% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3610 cm ⁻¹
=C-NH	3444 cm ⁻¹
>C=O	1657 cm ⁻¹ (amide II + diénone)
amide II	1517 cm ⁻¹

EXEMPLE 64 : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 3,17bêta-dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

STADE A : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 3,17bêta-diacétyloxy-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 8 à partir de 970 mg du produit obtenu à l'exemple 63 en utilisant 1 cm₃ de bromure d'acétyle et 2 cm₃ d'anhydride acétique. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 650 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

NH	3445 cm ⁻¹
OAC	1748, 1727 cm ⁻¹
>C=O	1668 cm ⁻¹
amide II	1516 cm ⁻¹
aromatique	1614, 1580, 1494 cm ⁻¹

STADE B : N-(2-chloro 2-méthylpropyl) 3,17bêta-dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 à partir de 640 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 512 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D = +83^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3604 cm ⁻¹
=C-NH	3441 cm ⁻¹
>C=O	1665 cm ⁻¹
amide II	} 1619, 1610, 1521, 1499 cm ⁻¹
+	
aromatique	

EXEMPLE 65 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthoxy N-méthyl-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

STADE A : 17bêta-acétyloxy N-méthoxy N-méthyl-3-oxo estra-4,9- dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 1,93 g du produit obtenu comme au stade E de la préparation 5 en utilisant 1,3 cm₃ de N-O-diméthylhydroxylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 1,867 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OAC	1728 cm ⁻¹
cétone conjuguée	} 1653 cm ⁻¹
+	
amide III	
C=C	1601 cm ⁻¹

STADE B : 3,17bis-(acétyloxy) N-méthoxy N-méthyl-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 8 à partir de 935 mg du produit obtenu ci-dessus en utilisant 0,75 cm₃ de bromure d'acétyle et 1,5 cm₃ d'anhydride acétique. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 898 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

acétate	1727, 1746 cm ⁻¹
amide III	1647 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1494 cm ⁻¹

STADE C : 3,17bêta-dihydroxy N-méthoxy N-méthyl-estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 à partir de 850 mg de produit obtenu au stade B ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 630 mg du produit recherché.

[α]_D = +92° ± 2° (c = 1% éthanol)

EP 0 384 842 A1

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3604 cm ⁻¹
amide III	1643 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₁ H ₄₉ N ₀₄ : 499,74			
Calculé :	C% 74,51	H% 9,88	N% 2,80
Trouvé :	74,4	10,1	2,7

EXEMPLE 66 : 17bêta-hydroxy N-méthoxy N-méthyl-3-oxo estra- 4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 770 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 65. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 690 mg du produit recherché.

[α]_D = -38° ± 1° (c = 0,65% éthanol)

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3614 cm ⁻¹
diénone + amide III	1652 cm ⁻¹
C = C	1601 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₁ H ₄₉ N ₀₄ : 499,74			
Calculé :	C% 74,51	H% 9,88	N% 2,80
Trouvé :	74,5	9,8	2,6

PREPARATION DE L'EXEMPLE 67 : 17bêta-acétyloxy 11bêta-(11-hydroxy indécyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme à la préparation 5 (stades B, C, D) à partir de 5,8 g de produit obtenu au stade A de la préparation 8. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 2,847 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3624 cm ⁻¹
C = O	1730 cm ⁻¹ (OAC)
diénone	1654, 1601 cm ⁻¹

EXEMPLE 67 : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-dodécanami-

de.

STADE A : 17bêta-acétyloxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-dodécanamide.

5

On opère comme au stade A de l'exemple 1 à partir de 2,847 g de produit obtenu à la préparation ci-dessus en utilisant 4,8 cm³ de réactif d'Heilbron-Jones. On obtient 2,787 g d'acide intermédiaire. On opère l'amidification à partir de 2 g de cet acide brut en utilisant 1,6 cm³ de N-méthyl isopropylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5), on obtient 1,8 g de produit

10

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O

15

1728 cm⁻¹ (OAC)
1653 cm⁻¹ (diénone)

C=O

20

1621 cm⁻¹ (amide III)**STADE B** : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo-estra-4,9-dièn-11bêta-dodécanamide.

25

On opère comme au stade B de l'exemple 1 à partir de 545 mg du produit obtenu ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine 95-5), on obtient 420 mg de produit attendu.
[α]_D = -25° ± 2° (c = 0,5% éthanol)

30

Spectre IR : (CHCl₃)

OH

3613 cm⁻¹

C=O

35

1643 cm⁻¹ (diénone)
1621 cm⁻¹ (amide III)

40

Analyse : C₃₄H₅₅N_O₃ : 525,82

Calculé :	C% 77,46	H% 10,54	N% 2,66
Trouvé :	77,4	10,6	2,5

45

EXEMPLE 68 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estro-1,3,5(10)-trièn-11bêta-dodécanamide.

50

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 1,276 g du produit obtenu au stade A de l'exempl 67. Après chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamin 9-1), on obtient 735 mg de produit recherché.

[α]_D = +86,5° ± 2,5° (c = 0,6% éthanol)

55

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C = O	1617 cm ⁻¹ (amide III)
aromatique	1582, 1498 cm ⁻¹

EXEMPLE 69 : (E) 12-(3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) 2-dodécénamide.

STADE A : 10-(17bêta-acétoxy 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) décanal.

A une solution de 0,18 cm³ de chlorure d'oxalyle et 5 cm³ de chlorure de méthylène, refroidie à -70 °C, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,29 cm³ de diméthylformamide dans 5 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 15 minutes à -60/-70 °C et ajoute 650 mg du produit obtenu à la préparation de l'exemple 50, en solution dans 5 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à -60 °C et ajoute 2 cm³ de triéthylamine. On amène à température ambiante, dilue à l'eau, extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et obtient 580 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O aldéhyde + acétate	1723 cm ⁻¹
diénone	1655, 1601 cm ⁻¹

STADE B : (E) 12-(17bêta-acétoxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) 2-dodécénamide.

Préparation du phosphorane.

A une solution de 1 cm³ de N-méthyl N-isopropyl bromacétamide dans 20 cm³ d'éther, on ajoute 2 g de triphénylphosphine. On agite 3 heures, sépare le précipité par décantation, l'empâte dans l'éther, le sépare à nouveau par décantation, le reprend à l'eau. On lave la solution obtenue avec de l'éther et alcalinise avec de la soude 2N, extrait à l'éther, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 980 mg de phosphorane attendu. Des liqueurs éthérées, on récupère encore 1,190 g de phosphorane supplémentaire.

Condensation.

A une solution de l'aldéhyde obtenu au stade A ci-dessus dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de 653 mg de phosphorane, obtenu précédemment, dans 6 cm³ de tétrahydrofuranne. On laisse 43 heures à température ambiante, évapore le solvant et chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1). On obtient 580 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OAC	1728 cm ⁻¹
diénone	1655 cm ⁻¹
amide conjuguée	1600 cm ⁻¹

5

10 **STADE C** : (E) 12-(3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) 2-dodécenamide.

15 On opère comme à l'exemple 8 à partir de 580 mg du composé obtenu au stade B. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 1-1), on obtient 430 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3604 cm ⁻¹
amide III conjugué	1655, 1597 cm ⁻¹
bandes aromatiques	1498 cm ⁻¹

20

25

Analyse : C₃₄H₅₃NO₃ : 523,81

Calculé :	C% 77,96	H% 10,19	N% 2,67
Trouvé :	77,8	10,3	2,4

30

35 **PREPARATION DE L'EXEMPLE 70** : 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha-hydroxy 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estr-9-èn-3,17-dione.

40 On agite pendant 3 heures 4,2 g du composé obtenu au stade A de la préparation 8 avec 29 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium. On ajoute 200 cm³ d'une solution de bicarbonate de sodium, agite 30 minutes puis extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec et chromatographie le résidu (6,27 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1). On obtient 2,43 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3602 cm ⁻¹
C = O	1733 cm ⁻¹

45

50

EXEMPLE 70 : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-tridécana-mide.

55

STADE A : (5alpha, 11bêta)-3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[12-[phénylméthyl sulfonyloxy] dodécyl] estr-9-èn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de l'exemple 40 à partir de 3,65 g du composé obtenu à la préparation ci-dessus en utilisant 5 g de chlorure de paratoluène sulfonyle. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), on obtient 3,54 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : (5 α , 11 β)-3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11-[12-[iodo] dodécyl] estr-9 α -3,17-dione.

On opère comme au stade B de l'exemple 40 à partir de 3,5 g du produit obtenu au stade A en utilisant 1,17 g d'iodure de sodium. On obtient 4,199 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3506 cm ⁻¹
C=O	1733 cm ⁻¹

STADE C : 13-[(5 α , 11 β)-3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5-hydroxy 11 β -yl] tridécane nitrile.

On opère comme au stade C de l'exemple 40 à partir de 4,19 g du composé obtenu au stade B ci-dessus en utilisant 1,1 g de cyanure de potassium. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4), on obtient 2,423 g du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3504 cm ⁻¹
C \equiv N	2388 cm ⁻¹
C=O	1733 cm ⁻¹

STADE D : 13-[11 β -yl estra-4,9-diène-3,17-dione] tridécane nitrile.

On opère comme au stade B de la préparation 2 à partir de 2,4 g du produit obtenu au stade C ci-dessus. On obtient 2,11 g du composé recherché.

STADE E : 13-[3-acétyloxy 17-oxo 1,3,5(10)-triène-11 β -yl] tridécane diyl.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 2,04 g du produit obtenu au stade D précédent. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 5-5), on obtient 2 fractions A = 1,1 g et B = 0,817 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃) sur fraction A

C \equiv N	2240 cm ⁻¹
C=O	1735 cm ⁻¹
	1758 cm ⁻¹ (ép.)
aromatique	1607, 1581, 1493 cm ⁻¹

STADE F : 3-isobutylcarbonyloxy N-butyl N-méthyl 17-oxo estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta tridécanamide.

On opère comme au stade E de l'exemple 40 à partir de 0,817 g du produit B obtenu au stade précédent en utilisant 0,54 cm³ de N-méthylisobutylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 603 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1753, 1735, 1621 cm ⁻¹

10

STADE G : 3-isobutylcarbonyloxy 17bêta-hydroxy N-butyl N-méthyl 1,3,5(10)-trièn-11bêta tridécanamide.

15

On opère comme en a) du stade F de l'exemple 40 à partir de 573 mg du composé obtenu au stade F ci-dessus en utilisant 406 mg de triterbutoxy alumino hydrure. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 325 mg de produit recherché.

20

Spectre IR : (CHCl ₃)	
C = O	1756 cm ⁻¹
amide III	1621 cm ⁻¹
aromatique	1494 cm ⁻¹

25

STADE H : 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-tridécanamide.

30

On opère comme au stade B de l'exemple 2 à partir de 283 mg du produit obtenu au stade G ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 4-6), on obtient 215 mg du produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% éthanol)

35

Analyse : C ₃₅ H ₅₇ NO ₃ : 539,85			
Calculé :	C% 79,38	H% 9,54	N% 2,50
Trouvé :	79,3	9,7	2,5

40

PREPARATION A DE L'EXEMPLE 71 : [(8-bromooctyl) oxy] diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silane.

45

On opère comme à la préparation 13 à partir de 3,97 g de 8-bromooctanol, 19 cm³ de diméthylformamide, 1,55 g d'imidazole et 3,32 g de diméthyl tertbutyl chlorosilane. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-toluène 8-2), on obtient 5,4 g du produit attendu.

50

PREPARATION B DE L'EXEMPLE 71 : Bromo N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide.

55

A une solution de 10 cm³ de bromure d'acétyle dans 150 cm³ d'éther refroidie à -20°C, on ajoute une solution de 26 cm³ de méthylisopropylamine dans 100 cm³ d'éther. On laisse revenir à 20°C et agite 30 minutes à 20°C. On dilue à l'eau, décante, extrait à l'éther, sèche et sépare par distillation. On obtient 13 g de produit attendu. Eb : 71/72° sous 1 mmHg.

PREPARATION C DE L'EXEMPLE 71 : 11bêta-(8-hydroxy thyl) estra-4,9-dièn-3,17-dione.

STADE A : 3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11bêta-[8-(diméthyléthyl) (1,1-diméthyléthyl) silyloxy] octyl 5alpha-hydroxy estr-9-èn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 1 à partir de 3,96 g de 3-(1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha, 10alpha-époxy estr-9,11-èn-3,17-dione obtenu selon EP 0057115 (ex. 7) en utilisant 5,4 g de [(8-bromo octyl) oxy] diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silane (préparation A de l'exemple 71), 1 g de magnésium en 10 tourmures et 0,4 g de chlorure de cuivre. Après chromatographie sur Lichrosorb Rp18 (éluant : méthanol-eau 9-1), on obtient 3,85 g du composé attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : 11bêta-(8-hydroxyoctyl) estra-4,9-dièn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 6 à partir de 1,77 g du produit obtenu ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 1,08 g du composé recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3624 cm ⁻¹
C=O	1735 cm ⁻¹ (17-céto)
	1656, 1602 cm ⁻¹ (diénone)

EXEMPLE 71 : [[8-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide.

STADE A : [[8-(3,17-dioxo estra-4,9-dièn-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide.

A une solution de 570 mg du composé obtenu à la préparation ci-dessus dans 10 cm³ de tétrahydrofur- 35 ranne, on ajoute 1,4 cm³ de bromo-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide (obtenu à la préparation B de l'exemple 71 et 285 mg d'iodure de sodium puis 140 mg d'hydru de sodium à 50% dans l'huile. On agite 1 heure, verse dans une solution d'acide chlorhydrique N à 0° C et extrait avec du chlorure de méthylène. On évapore à sec et chromatographie le résidu (2 g) sur silice (éluant acétate d'éthyle-éther 8-2). On 40 obtient 350 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

17-céto	1736 cm ⁻¹
3-céto	1655 cm ⁻¹
amide III	1628 cm ⁻¹
C = C	1603 cm ⁻¹

STADE B : [[8-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide.

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 3 à partir de 850 mg du produit obtenu au stade A 55 ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 75-25), on obtient 442 mg de produit que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. On recueille ainsi 402 mg de produit recherché. F = 126° C.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3605 cm ⁻¹
C = O	1626 cm ⁻¹
aromatique	1583, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₂ H ₅₁ NO ₄ : 513,77			
Calculé :	C% 74,81	H% 10,0	N% 2,72
Trouvé :	74,5	9,8	2,5

PREPARATION DE L'EXEMPLE 72 :

STADE A : (1,2-éthanediyl acétal cyclique) de 5alpha, 17bêta-dihydroxy 11bêta-[11-[diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] oxy] undécyl 17alpha-pregna-9-èn-20-yne.

On opère comme au stade C de l'exemple 21 à partir de 4 g du produit obtenu au stade A de la préparation 5 en utilisant 80 cm³ d'éthylènediamine et 5,97 g de complexe acétylure de lithium-éthylènediamine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5), on obtient 2,024 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH en 5 et 17	3600, 3500 cm ⁻¹
C≡C	3305 cm ⁻¹
bande OSi	836 cm ⁻¹

STADE B : 17bêta-hydroxy 11bêta-(11-hydroxyundécyl) 17 alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

On opère comme au stade A de la préparation 6 à partir de 1,05 g de produit obtenu au stade A ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), on obtient 0,712 g de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3608 cm ⁻¹
C=CH	3304 cm ⁻¹
diénone	1652, 1598 cm ⁻¹

EXEMPLE 72 : 17bêta-hydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 3-oxo 17alpha-pregna-4,9-dièn-20-yn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 1 à partir de 1,3 g du produit obtenu au stade B de la préparation ci-dessus en utilisant 2,5 cm³ de réactif Heilbron-Jones, 3,11 g de carbonate de baryum puis

EP 0 384 842 A1

0,9 cm³ d'isopropylméthylamine. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 9-1), on obtient 0,336 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3600 cm ⁻¹
C≡CH	3305 cm ⁻¹
C = O	1651, 1621 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₅ H ₅₃ NO ₃ : 535,82			
Calculé :	C% 78,46	H% 9,97	N% 2,61
Trouvé :	78,5	9,9	2,4

EXEMPLE 73 : N-butyl 17bêta-hydroxy 3-méthoxy N-méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

A une solution de 194 mg du produit obtenu à l'exemple 13 dans 3 cm³ d'acétone, on ajoute 0,2 cm² de soude 2N. On agite 10 minutes à température ambiante puis on ajoute 0,5 cm³ d'une solution acétonique de sulfate diméthylque préparée à partir de 0,3 cm³ de sulfate diméthylque et q.s.p. d'acétone pour 10 cm³. On agite 10 minutes à température ambiante et ajoute 0,5 cm³ de la solution de sulfate diméthylque. Après 20 minutes, on ajoute 0,2 cm³ de soude 2N puis 1 cm³ de solution de sulfate diméthylque. Après 20 minutes, on ajoute encore 0,2 cm³ de soude 2N puis 1 cm³ de solution de sulfate diméthylque. On agite encore 30 minutes, dilue avec une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à sec et chromatographie le résidu (220 mg) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 190 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3612 cm ⁻¹
C = O	1626 cm ⁻¹
aromatique	1574, 1500 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₅ H ₅₇ NO ₃ : 539,85			
Calculé :	C% 77,87	H% 10,64	N% 2,59
Trouvé :	77,7	10,8	2,5

EXEMPLE 74 : N-butyl 4-(17bêta-hydroxy 3-méthoxy estra-1,3,5(10)-trièn-11-bêta-yl) N-méthyl benzène octanamide.

A une solution de 862 mg du produit obtenu à l'exemple 8 dans 8,6 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide, on ajoute 1,54 cm³ de soude N puis goutte à goutte 218 mg d'iodure de méthyle. On agite 1 heure à température ambiante, ajoute 1,5 cm³ de soude N, dilue à l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave, sèche, et amène à sec sous pression réduite. On recueille 1,017 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : toluène-triéthylamine 9-1) et obtient 592 mg de produit recherché.

$[\alpha]_D = -38,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% éthanol)

Spectre IR : (CHCl ₃)	
OH	3610 cm ⁻¹
C=O	1626 cm ⁻¹
aromatique	1570, 1501 cm ⁻¹

Analyse : C ₃₈ H ₅₅ NO ₃ : 573,87			
Calculé :	C% 79,53	H% 9,66	N% 2,43
Trouvé :	79,3	9,9	2,4

20 PREPARATION DE L'EXEMPLE 75 : Chlorhydrate de N-heptafluorobutyl N-méthylamine.

On refroidit à 0° C 100 cm³ d'éther anhydre, 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre puis fait barboter, pendant 10 minutes, de la méthylamine. On introduit en une demi-heure 44,98 g d'anhydride heptafluorobutyrique en maintenant un faible barbotage de méthylamine. On agite pendant 2 heures en laissant revenir à température ambiante. On distille à faible volume sous pression réduite, reprend par 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et introduit lentement 30 cm³ de complexe diborane-diméthyl sulfure. On porte à reflux pendant 16 heures. On refroidit à température ambiante puis introduit lentement 200 cm³ de méthanol. On fait ensuite barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 15 minutes. On porte à reflux pendant 1 heure puis distille les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 cm³ de méthanol. On fait de nouveaux barboter pendant 10 minutes de l'acide chlorhydrique gazeux puis porte à reflux pendant 2 heures. On distille le solvant, agite 10 minutes dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 6N glacé. On esore, lave à l'acide chlorhydrique 2N, sèche et obtient 22,699 g de produit attendu. Le chlorhydrate obtenu ci-dessus est purifié par cristallisation dans 140 cm³ d'éthanol. On ajoute alors 140 cm³ d'éther, agite une demi-heure, essore, lave à l'éther et sèche sous pression réduite. On obtient 21,7 g de produit recherché (sublime à environ 200° C).

Analyse : C ₅ H ₆ F ₇ N, HCl : 249,56					
Calculé :	C% 24,06	H% 2,83	Cl% 14,20	F% 53,29	N% 5,61
Trouvé :	24,0	2,8	14,4	52,3-52,1	5,6

45 EXEMPLE 75 : 3,17bêta-dihydroxy N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

50 STADE A : 3,17-dioxo N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra-4,9-dièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade A de l'exemple 3 à partir de 500 mg du composé obtenu au stade B de la préparation 6 en utilisant 0,370 cm³ de N-méthylmorpholine, 0,173 cm³ de chloroformiate d'isobutyle et 412 mg de chlorhydrate d'heptafluorobutylméthylamine (préparation de l'exemple 75). Après chromatographie sur silice (éluant : essence G-acétate d'éthyle 6-4, acétate d'éthyle pur, puis acétate d'éthyle à 1% d'acide acétique), on obtient 180 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃)

C=O	1736 cm ⁻¹ (17-céto)
	1657 cm ⁻¹ (diénone + amide III)
C=C	1602 cm ⁻¹

STADE B : 3-acétoxy 17-oxo N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 345 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en utilisant 0,4 cm³ d'anhydride acétique et 0,2 cm³ de bromure d'acétylène. On obtient 323 mg de produit attendu.

STADE C : 3,17bêta-dihydroxy N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-undécanamide.

On opère comme au stade C de l'exemple 3 à partir de 323 mg du produit obtenu ci-dessus en utilisant 20 mg d'hydrure de bore et de sodium et 0,3 cm³ de soude 2N. Après chromatographie sur silice (éluant : essence G-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 230 mg du produit attendu.

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3604 cm ⁻¹
C=O	1655 cm ⁻¹
aromatique	1610, 1584, 1498 cm ⁻¹

Analyse : C₃₄H₄₈F₇NO₃ : 651,76

Calculé :	C% 62,66	H% 7,42	N% 2,15	F% 20,4
Trouvé :	62,7	7,6	2,0	20,04

EXEMPLE 76 : N-butyl (5-(4-(3,17bêta-dihydroxy 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-trièn-20-yn-11bêta-yl) phénoxy) pentylthio) N-méthyl acétamide.

On opère comme à l'exemple 43 à partir de 11bêta-4-(hydroxyphényl) estra-4,9-dièn-3,17-dione et de (5-bromo-pentyl) thio N-butyl N-méthyl acétamide pour obtenir le N-butyl-(5-(4-(3-hydroxy 17-oxo estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy) pentylthio) N-méthyl acétamide. L'addition d'acétylène en présence de tert-butylate de potassium conduit au produit attendu.
[alpha]_D = -98,5° (c = 1% CHCl₃)

Spectre IR : (CHCl₃)

OH	3599 cm ⁻¹
éthyne	3305 cm ⁻¹
>C=O	1628 cm ⁻¹
aromatique	1581, 1512 cm ⁻¹

Ultra violet (EtOH)

max 281 nm epsilon = 4000

max 287 nm epsilon = 3800

(EtOH + NaOH N/10)

5 max 280 nm epsilon = 3300

max 287 nm epsilon = 3500

max 300 nm epsilon = 3200

10 **EXEMPLE 77 : N-butyl (5-(4-(3,17bêta-dihydroxy estro-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy) pentylthio) N-méthyl acétamide.**

On réduit à l'aide de borhydrure de sodium dans le méthanol le N-butyl (5-(4-(3-hydroxy 17-oxo estro-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy) pentylthio) N-méthyl acétamide obtenu à l'exemple 76. On obtient ainsi

15 le produit attendu.

[alpha]_D = -32,5° (c = 0,1% CHCl₃)Spectre IR : (CHCl₃)

20 OH 3603 cm⁻¹ + OH associé
 >C=O 1627 cm⁻¹
 aromatique 1581, 1511 cm⁻¹

25 Ultra violet (EtOH)

max 281 nm epsilon = 3800

max 287 nm epsilon = 3700

(EtOH + NaOH N/10)

max 280 nm epsilon = 3100

30 max 287 nm epsilon = 3200

max 300 nm epsilon = 2700

Compositions pharmaceutiques :

35 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

40	- Produit de l'exemple 21 - Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésien) q.s pour un comprimé terminé à	50 mg 120 mg
----	---	-----------------

45 Etude pharmacologique des produits de l'invention.

1 - Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux.

50

Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat :

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160 g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont

55 sacrifiés et leurs reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10 mM.

Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0° C à l'aide d'un Potter téflon-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 minutes à 800 g à 0° C.

Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11bêta, 17bêta-dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trièn 20-yn 3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10^{-6} M. Ce surnageant est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 minutes à 0 °C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0 °C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0-2500 \cdot 10^{-9}$ M) d'aldostérone froide ou du produit froid à étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

10

Récepteur androgène de la prostate de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés, les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0 °C à l'aide d'un Potter téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g pendant 60 minutes) à 0 °C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0 °C pendant un temps E d'incubation avec une concentration constante (T) de testostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0 - 1000 \cdot 10^{-9}$ M), soit de testostérone froide, soit du produit à tester. La concentration de testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur progestogène de l'utérus de lapine :

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 ug d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0 °C, à l'aide d'un Potter téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0 °C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0 °C pendant un temps t, avec une concentration constante (T) de produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregna-diène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes ($0 - 2500 \cdot 10^{-9}$ M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

35

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat :

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0 °C dans un tampon Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, dithiothreitol 2 mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0 °C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0 °C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes ($0 - 2500 \cdot 10^{-9}$ M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur estrogène de l'utérus de souris :

50

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées, les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0 °C à l'aide d'un Potter téflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4 (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0 °C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0 °C ou à 25 °C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentrations croissantes ($0 - 1000 \cdot 10^{-9}$ M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison :

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation $I_{50} = (\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})/2$. $\frac{B}{T} \text{ max}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T). $\frac{B}{T} \text{ min}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ($2500 \cdot 10^{-9} \text{M}$).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation

15

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$$

20

Les résultats obtenus sont les suivants :

Temps d'incubation à 0 °C Produits des Exemples	Minéralo corticoïde		androgène		Progestogène		Glucocorticoïde		Oestrogène	
	1H	24H	0,5H	24H	2H	24H	4H	24H	2H	5H
8	0,09	0,09	0	0,06	2,3	9	4,5	8	0,12	23
13	0,19	0,08	0	0,12	0,8	1,8	7	7	0,13	27
16	0	0	0	0,4	0,5	2	12	11	0,5	50
21	0,4	0,5	0	0	0,3	1	2	2,5	0,05	7,4
24	0	0	0	0,04	0	0	2	3	0,02	13
17	2	0,5	0,12	1,2	8	15	3	6	0,1	<0,1
19	0,7	0,1	11	11	6	7	5	4,5	0,3	0,8
22	0	0	0,8	0	12	21	7	14	<0,01	<0,01
35									0,13	12
37									0,6	28
43									4,0	30
46									0,3	65
55									1,2	45
71									0,6	50

45

Conclusions :

Les produits étudiés, en particulier les produits des exemples 8, 13, 16, 37, 46, 55 et 71 ont une affinité marquée pour les récepteurs oestrogènes au deuxième temps.

Le produit de l'exemple 19 a une affinité modérée pour le récepteur androgène et les produits des exemples 17 et 22 pour le récepteur progestérone.

En outre la majorité des produits sont dépourvus d'activité utérotrrophique.

55

2 - Activité anti-proliférative des produits de l'invention sur la croissance de cellules tumorales mammaires MCF-7.

Description du test :

a) Culture cellulaire :

Les lignées MCF-7 sont maintenues en culture en milieu SVF(1) à 37° C en atmosphère humide contenant 5 % CO₂. Les cellules à subconfluence sont récoltées par trypsination (trypsine 0,05 %, EDTA 0,02 %) puis rincées par centrifugation douce. Un échantillon des cellules en suspension est compté sur cellule de Malassez.

b) Etude de la croissance :

Les cellules resuspendues dans le milieu SVF sontensemencées à raison de 30.000 cellules par puits dans des plaques multipuits (24 puits de 2,5 cm²). Vingt quatre heures après l'ensemencement (JO), le produit à tester est ajouté au milieu en solution éthanolique (concentration finale en éthanol : 0,1 %), à la concentration de 10⁻¹² à 10⁻⁶M, les puits contrôles recevant la même concentration en éthanol. Les milieux sont renouvelés toutes les 48 heures. En fin d'expérience (J6), le milieu est aspiré et les cellules sont immédiatement fixées par 150 microlitres de méthanol afin de doser l'ADN.

L'activité anti-proliférative des produits est évaluée par leur capacité à inhiber l'augmentation d'ADN.

c) Dosage de l'ADN :

L'ADN est dosé par une méthode fluorimétrique utilisant le DABA (Acide 3,5 diaminobenzoïque) (2) : 150 microlitres de DABA sont ajoutés dans chaque puits les plaques sont alors incubées 45 mn à 56° C, puis 2 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La fluorescence est mesurée à l'aide d'un fluorimètre (longueur d'onde excitatrice : 408 nm, longueur d'onde d'émission 510 nm).

La quantité d'ADN par puits est évaluée par rapport à une gamme étalon obtenue en traitant dans les mêmes conditions un standard d'ADN de thymus de veau.

Résultats.

La concentration en nM qui inhibe de 50 % la croissance des cellules MCF₇ (CI₅₀) a été déterminée de la manière indiquée ci-dessus.

Résultats :

Produit de l'exemple 8 : CI₅₀ = 0,04 nM

Produit de l'exemple 13 : CI₅₀ = 0,5 nM

Produit de l'exemple 16 : CI₅₀ = 0,02 nM

Produit de l'exemple 21 : CI₅₀ = 0,02 nM

Produit de l'exemple 24 : CI₅₀ = 0,06 nM

Produit de l'exemple 35 : CI₅₀ = 0,04 nM

Produit de l'exemple 37 : CI₅₀ = 0,03 nM

Produit de l'exemple 43 : CI₅₀ = 0,002 nM

Produit de l'exemple 46 : CI₅₀ = 0,006 nM

Produit de l'exemple 55 : CI₅₀ = 0,01 nM

Produit de l'exemple 71 : CI₅₀ = 0,1 nM

En outre, l'effet inhibiteur maximal des produits atteint au moins 90 %.

(1) Le milieu de culture sérum de veau foetal (SVF) est préparé comme suit :

Milieu MEM (minimal Essential Medium) auquel sont ajoutés :

- acides aminés non essentiels (GIBCO),

- peni-strepto (penicilline 100 U/ml, streptomycine 0,1 mg/ml),

- fungizone 0,1 %

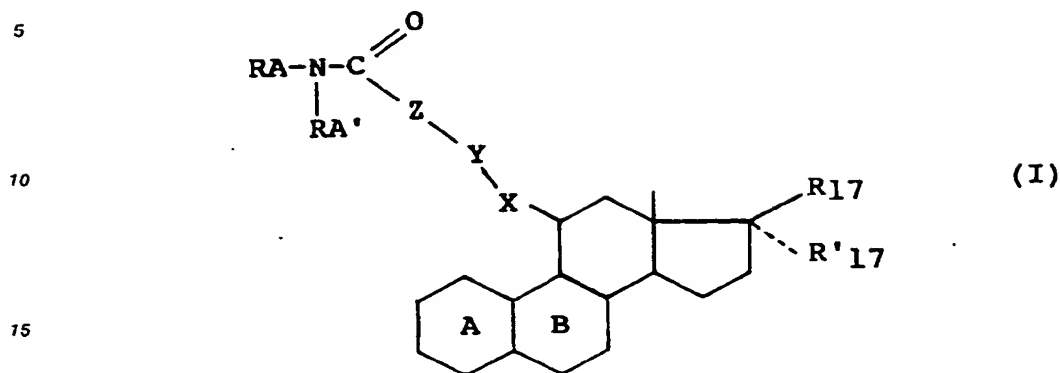
- insuline (50 ng/ml),

- sérum de veau foetal destéroïdé (10 % concentration finale).

(2) Puzas et Goodman, Analytical Biochemistry, Vol. 86, pp. 50, 1978.

Revendications

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

20 a) soit A et B représentent le groupement :



30 dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



40 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical acyle,

R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
- 45 - soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

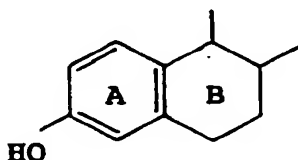
X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,
- 50 - Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène, oxygène ou soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et éventuellement terminée par un radical arylène,
- Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone,

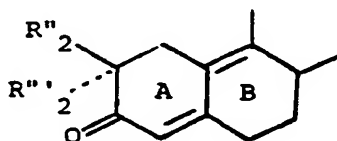
55 étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$,
 RA et RA' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou RA et RA'

forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.

2) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans lesquels les cycles A et B représentent le groupement :



3) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans lesquels les cycles A et B représentent le groupement :



dans lequel R''2 ou R''2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, de préférence un atome d'hydrogène.

4) Les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, 2 ou 3 pour lesquels Z est une simple liaison.

5) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels R17 est un radical hydroxyle.

6) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R17 est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.

7) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour lesquels X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

8) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour lesquels X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

9) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour lesquels X représente un radical phénylénoxy et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

10) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour lesquels :

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,

- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

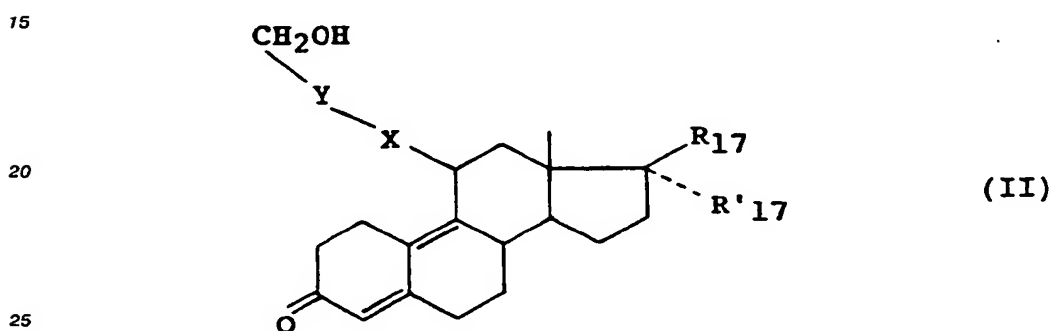
11) Les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10 dont les noms suivent :

- I N-(2-diméthylaminoéthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanamide,
- le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzène octanamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-triène-undécanamide,
- le N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-Nor 11bêta-(17alpha-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne) undécanamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-triène-20-yn-11bêta-

undécaneamide,

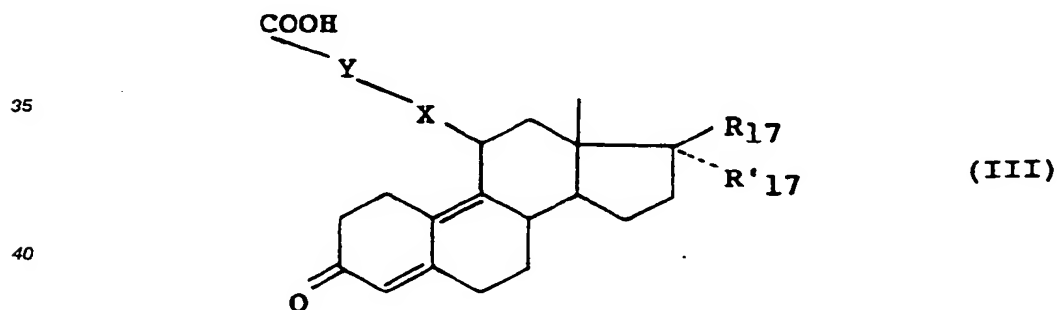
- le [[8-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide,
- le N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide,
- 5 - le N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide,
- le 2-[[7-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phényl] 6-heptyl] oxy] N-butyl N-méthyl acétamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl undécane-
- 10 mide,
- le 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phényl] N-butyl N-méthyl octynamide.

12) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification qu'à la revendication 1, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

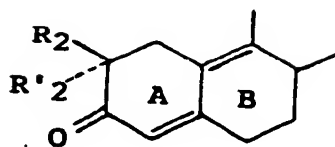
- 30 - soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



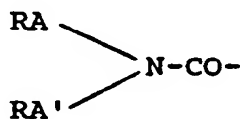
- 45 dans laquelle R₁₇, R'₁₇, X et Y ont la signification précédente que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :



- 55 dans laquelle RA et RA' ont la même signification qu'à la revendication 1, pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement



dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène,
- soit à une réaction d'introduction du radical



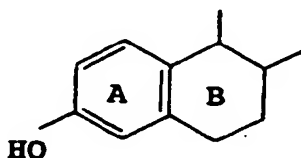
pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthylén-oxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,

- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,

- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy, pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R_{17} a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),

- soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,

- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré, l'on soumet à une réaction d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle en position 3, puis si désiré,

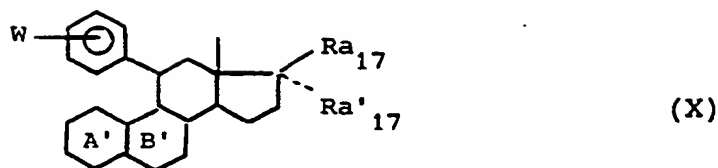
soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :



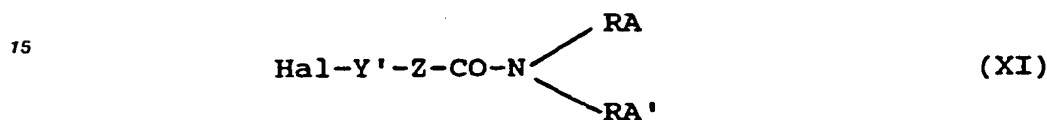
dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.

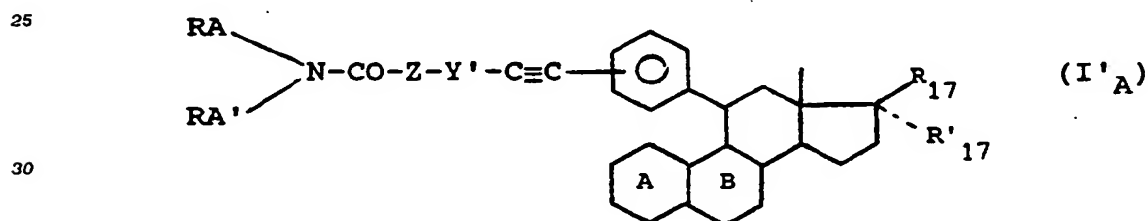
13) Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels X représente un radical arylène et Y représente une chaîne aliphatique éventuellement liée au groupe arylène par une double ou une triple liaison et comportant au moins 3 atomes de carbone ou liée au groupe arylène par un atome d'oxygène, caractérisé en ce qu' l'on soumet un composé de formule (X) :



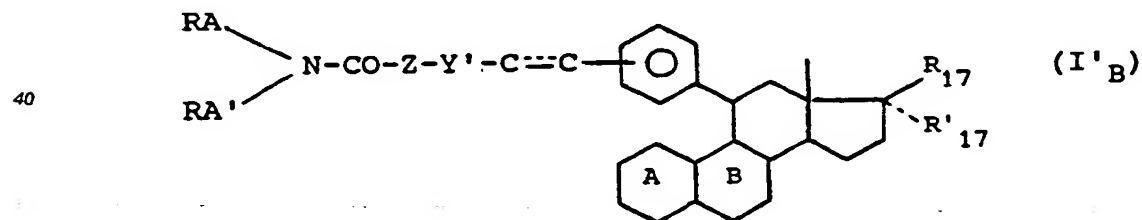
10 dans laquelle W représente soit un radical OH soit un radical $-C=CH$, les cycles A' et B', Ra₁₇ et Ra'₁₇ ayant les mêmes significations que celles indiquées précédemment que pour les cycles A et B, R₁₇ et R'₁₇ et dans lesquelles les fonctions réactives en 3 et en 17 sont éventuellement protégées ou bien, dans le cas où W représente un radical $-C=CH$ à l'action d'un agent halogéné de formule (XI) :



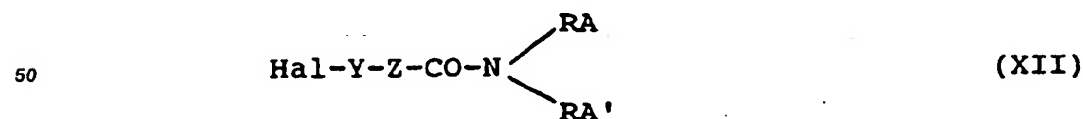
20 dans laquelle Hal est un atome d'halogène, Z, RA et RA' ont la même signification que précédemment et Y' représente la chaîne aliphatique Y ci-dessus comportant 2 atomes de carbone en moins, en présence d'une base forte et soumet le cas échéant à l'action d'un agent de déprotection, pour obtenir le produit de formule (I'_A) :



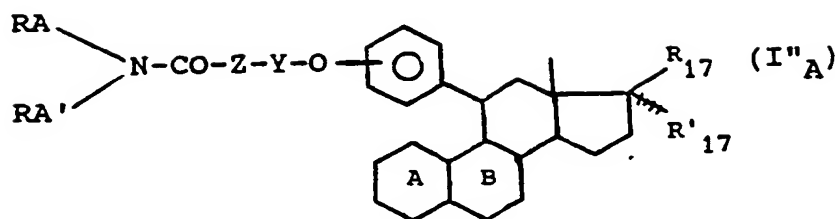
35 produit que, si désiré, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale de la triple liaison pour obtenir le produit de formule (I'_B) :



ou bien, dans le cas où W représente un radical $-OH$, à l'action d'un dérivé halogéné de formule (XII) :



55 dans laquelle Hal, Y, Z, RA et RA' ont la signification indiquée précédemment, en présence d'un agent alcalin, puis soumet le cas échéant, à l'action d'un agent de déprotection pour obtenir un produit de formule (I''_A) :



10 produit que si désiré, lorsque Y représente une chaîne aliphatique insaturée, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale, et produits de formule (I'A), (I'B), (I'A) que si désiré l'on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées ci-dessus pour (Ia), (I'a), (Ib), (I'b).

14) A titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

15 15) A titre de médicament, les composés de formule (I) définis à la revendication 11.

16) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini à la revendication 14 ou 15.

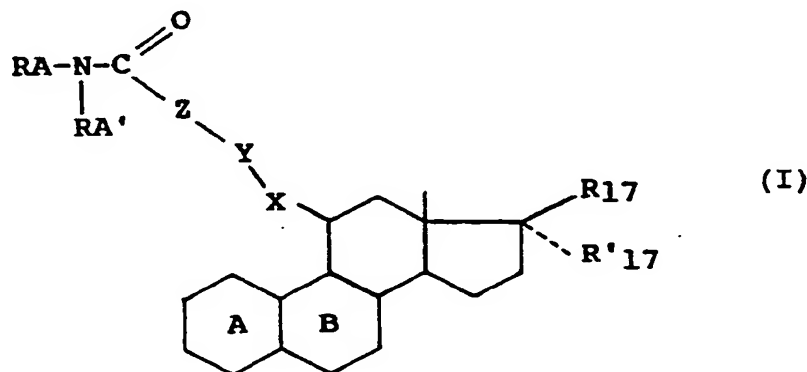
17) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules (II) et (III), telles que définies à la revendication 12.

18) Les produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 17 répondant à la formule :

- 17bêta-acétyloxy 11bêta-(8-hydroxy octyl) phényl] estra-4,9-diène-3-one,
- 11bêta-(12-hydroxy dodécyl) estra-4,9-diène-3,17-dione,
- 11bêta (8-hydroxy octyl) estra-4,9-diène-3,17-dione,
- acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyl) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

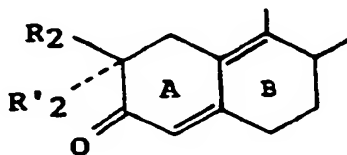
Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1) Procédé de préparation des composés de formule (I) :



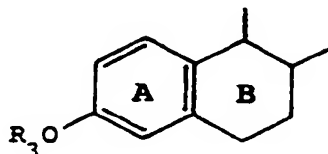
dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical acyle,

R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,

- soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

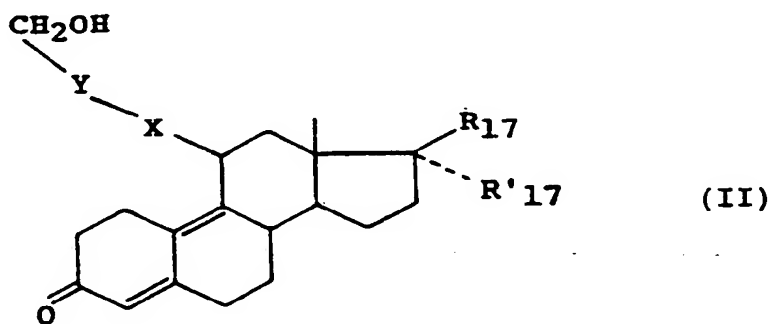
- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,

- Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène, oxygène ou soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et éventuellement terminée par un radical arylène,

- Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone,

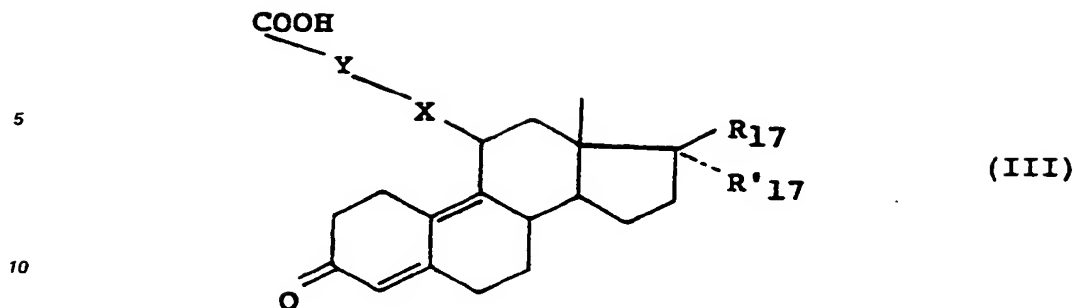
étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$. R_A et R'_A , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou R_A et R'_A

forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants R_A ou R'_A n'est pas un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, Y, R_{17} et R'_{17} ont la même signification que précédemment, étant entendu que R_{17} ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



15 dans laquelle R_{17} , R'_{17} , X et Y ont la signification précédente que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :



25 dans laquelle RA et RA' ont la même signification que précédemment, pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement



35 dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène, - soit à une réaction d'introduction du radical



45 pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthylèneoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,

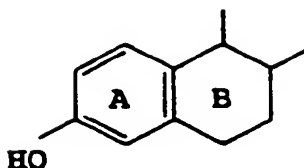
- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,

- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy, pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R_{17} a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),

50 - soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,

- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :

55



produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré, l'on soumet à une réaction d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle en position 3, puis si désiré,

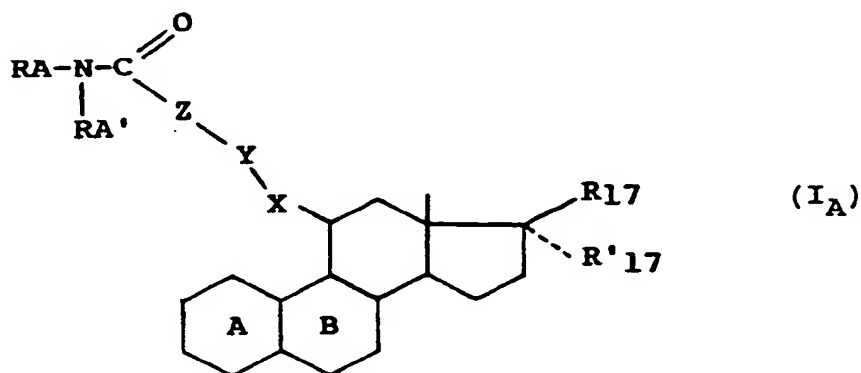
soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :

$M-R'_{17}$ (V)

dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

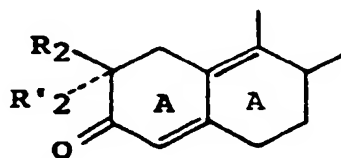
soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.

2.- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation des composés de formule (I_A) :



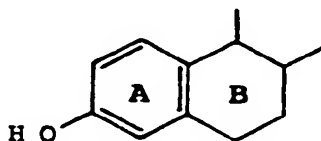
dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
- soit R'_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R_{17} représente un atome d'hydrogène, un

radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,

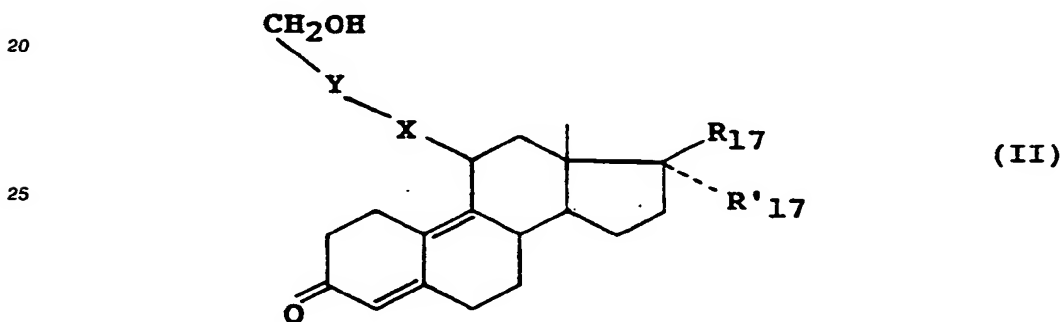
5 - Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène, oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,

- Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone,

étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$,

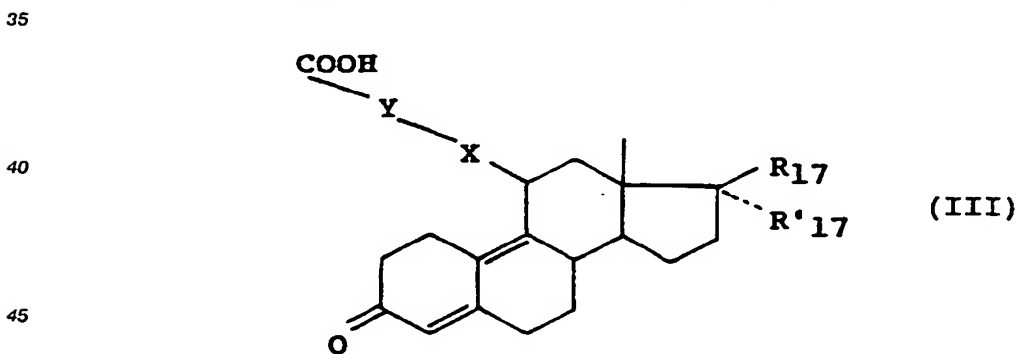
10 RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et

15 éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification qu'à la revendication 1, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :

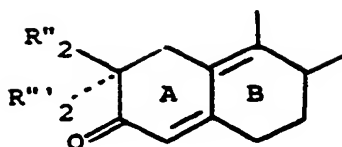


dans laquelle R₁₇, R'₁₇, X et Y ont la signification précédente que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :

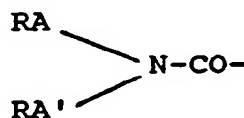


dans laquelle RA et RA' ont la même signification qu'à la revendication 1 pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (Ia) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B

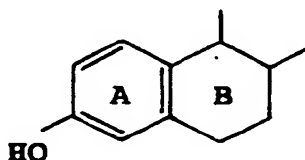
représentent le groupement



- 10 dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène,
- soit à une réaction d'introduction du radical



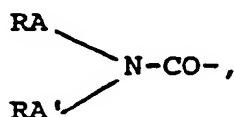
- 20 pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (Ia) dans laquelle Z est un radical méthylèneoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,
- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,
- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy,
25 pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R_{17} a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),
- soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,
- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour
30 obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



- 40 produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré,
soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :
 $M-R'_{17}$ (V)
45 dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,
soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.
3.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R'_{17} est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.
4.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.
5.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.
55 6.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule

(II) dans laquelle X représente un radical phénylén oxy et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

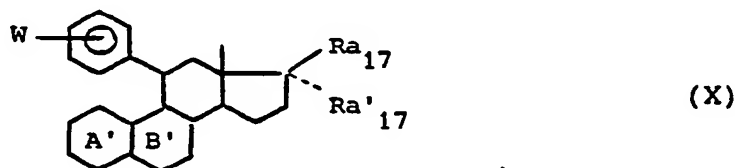
7.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (IV) ou bien un réactif d'introduction du radical



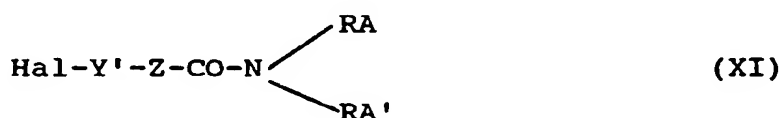
ou bien le cas échéant un réactif tel que

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,
- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

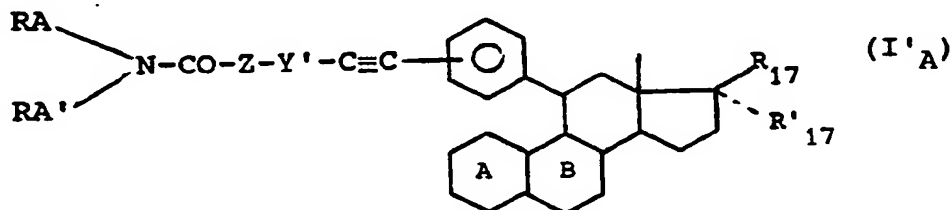
8.- Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle X représente un radical arylène et Y représente une chaîne aliphatique éventuellement liée au groupe arylène par une double ou une triple liaison et comportant au moins 3 atomes de carbone ou liée au groupe arylène par un atome d'oxygène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (X) :



dans laquelle W représente soit un radical OH soit un radical $-C=CH$, les cycles A' et B', Ra₁₇ et Ra'₁₇ ayant les mêmes significations que celles indiquées précédemment que pour les cycles A et B, R₁₇ et R'₁₇ et dans lesquelles les fonctions réactives en 3 et en 17 sont éventuellement protégées ou bien, dans le cas où W représente un radical $-C=CH$ à l'action d'un agent halogéné de formule (XI) :



dans laquelle Hal est un atome d'halogène, Z, RA et RA' ont la même signification que précédemment et Y' représente la chaîne aliphatique Y ci-dessus comportant 2 atomes de carbone en moins, en présence d'une base forte et soumet le cas échéant à l'action d'un agent de déprotection, pour obtenir le produit de formule (I'_A) :



produit que, si désiré, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale de la triple liaison pour obtenir le produit de formule (I'_B) :

de principe actif l'un au moins des produits de formule générale (5) telle que définie à la revendication 1 ou 9 sous une forme destinée à cet usage.

18.- Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisés en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule générale (I_A) telle que définie à la revendication 2
5 sous une forme destinée à cet usage.

19.- Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisés en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule générale (5) telle que définie à la revendication 8 ou 15 sous une forme destinée à cet usage.

10

15

20

25

30

35

40

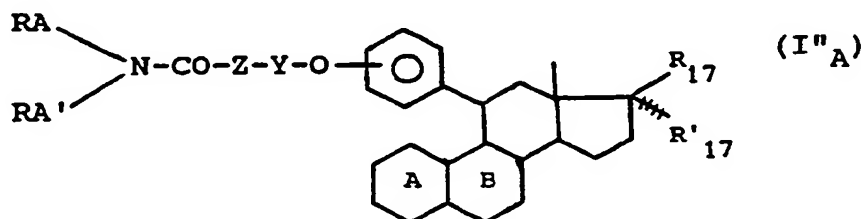
45

50

55



dans laquelle Hal, Y, Z, RA et RA' ont la signification indiquée précédemment, en présence d'un agent alcalin, puis soumet le cas échéant, à l'action d'un agent de déprotection pour obtenir un produit de formule (I'') :



produit que si désiré, lorsque Y représente une chaîne aliphatique insaturée, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale, et produits de formule (I'A), (I'B), (I''A) que si désiré l'on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées ci-dessus pour (Ia), (I'a), (Ib), (I'b).

10.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle R₁₇ est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.

11.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle W représente un radical -C=CH et un composé de formule (XI) dans laquelle Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

12.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle W représente un radical OH et un composé de formule (XII) dans laquelle Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

13.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (XI) ou un bien un composé de formule (XII) ou le bien le cas échéant un réactif d'alkylation tel que

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,
- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

14) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on prépare :

- le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) N-méthyl benzène octanamide,
- le N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide,
- le N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide,
- le 2-[[7-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phényle] 6-heptyloxy] oxy] N-butyl N-méthyl acétamide,
- le 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phényle] N-butyl N-méthyl octanamide.

15.- A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (II) et (III), telles que définies à la revendication 1.

16.- Les produits nouveaux selon la revendication 16 répondant à la formule :

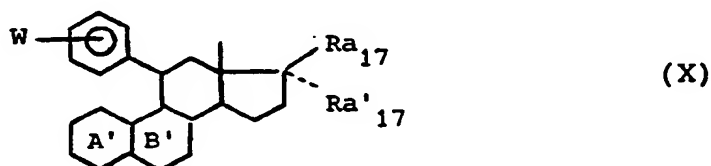
- 17bêta-acétyloxy 11bêta-[(8-hydroxy octyl) phényle] estra-4,9-diène-3-one,
- 11bêta-(12-hydroxy dodécyle) estra-4,9-diène-3,17-dione,
- 11bêta (8-hydroxy octyl) estra-4,9-diène-3,17-dione,
- acide 17bêta-acétyloxy 3-oxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- acide 3,17-dioxo 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque,
- acide 17bêta-hydroxy 3-oxo 17-(1-propynyle) 11bêta-estra-4,9-dièneundécanoïque.

17.- Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisés en ce que l'on met à titre

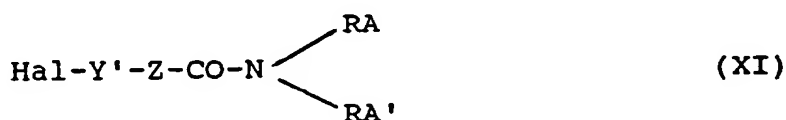
mide,

- le 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) phényl] N-butyl N-méthyl octynamide.

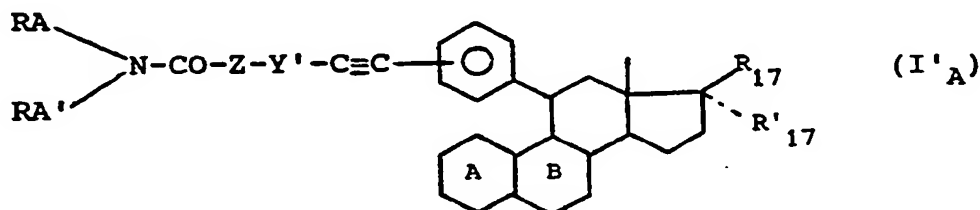
9.- Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle X représente un radical arylène et Y représente une chaîne aliphatique éventuellement liée au groupe arylène par une double ou une triple liaison et comportant au moins 3 atomes de carbone ou liée au groupe arylène par un atome d'oxygène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (X) :



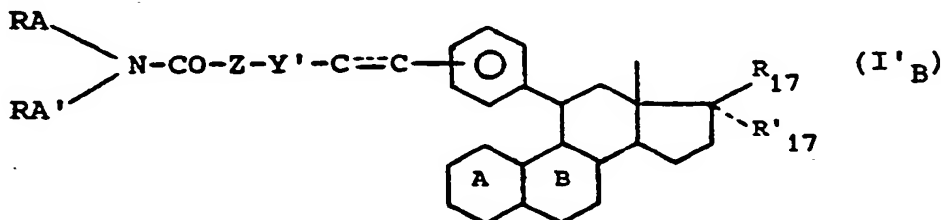
dans laquelle W représente soit un radical OH soit un radical -C=CH, les cycles A' et B', Ra₁₇ et Ra'₁₇ ayant les mêmes significations que celles indiquées précédemment que pour les cycles A et B, R₁₇ et R'₁₇ et dans lesquelles les fonctions réactives en 3 et en 17 sont éventuellement protégées ou bien, dans le cas où W représente un radical -C=CH à l'action d'un agent halogéné de formule (XI) :



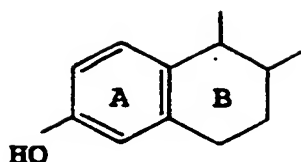
dans laquelle Hal est un atome d'halogène, Z, RA et RA' ont la même signification que précédemment et Y' représente la chaîne aliphatique Y ci-dessus comportant 2 atomes de carbone en moins, en présence d'une base forte et soumet le cas échéant à l'action d'un agent de déprotection, pour obtenir le produit de formule (I_A) :



produit que, si désiré, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale de la triple liaison pour obtenir le produit de formule (I_B) :



ou bien, dans le cas où W représente un radical -OH, à l'action d'un dérivé halogéné de formule (XII) :



5

produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré, soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :

10 $M-R'_{17} \quad (V)$

dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.

15

3.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (I) dans laquelle R_{17} est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.

4.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à

20

10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

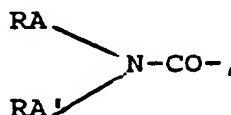
5.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée ou insaturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

6.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X représente un radical phénylèneoxy et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

25

7.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (IV) ou bien un réactif d'introduction du radical

30



35

ou bien le cas échéant un réactif tel que

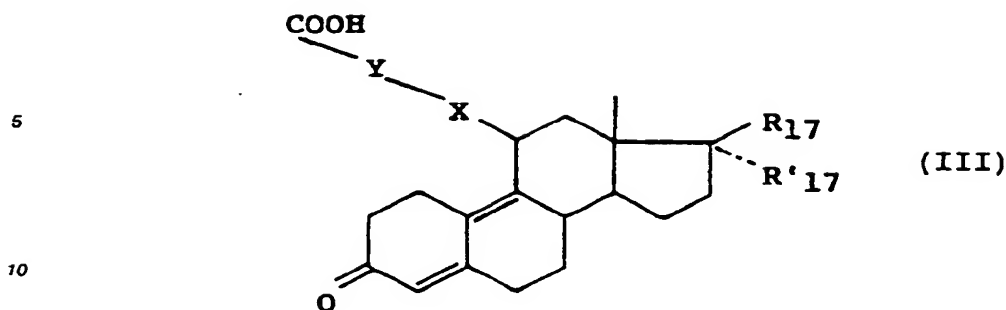
- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,

40

- soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

8.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on prépare :

- le N-(2-diméthylaminoéthyl) 17bêta-hydroxy N-méthyl 3-oxo 11bêta-estra-4,9-diène-undécanamide,
- 45 - le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) N-méthyl benzène octanamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 11bêta-estra-1,3,5(10)-triène-undécanamide,
- le N-butyl 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl 19-Nor 11bêta-(17alpha-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne) undécanamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 19-nor 17alpha-pregna 1,3,5(10)-triène-20-yn-11bêta-undécanamide,
- 50 - le [[8-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) octyl] oxy] N-méthyl N-(1-méthyléthyl) acétamide,
- le N-butyl 8-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phénoxy] N-méthyl octanamide,
- le N-butyl [5-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phénoxy] pentyloxy] N-méthyl acétamide,
- 55 - le 2-[[7-[4-(3,17bêta-dihydroxy estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl) phényl] 6-heptyl] oxy] N-butyl N-méthyl acétamide,
- le 3,17bêta-dihydroxy N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl) N-méthyl estra 1,3,5(10)-triène-11bêta-yl undécanamide.



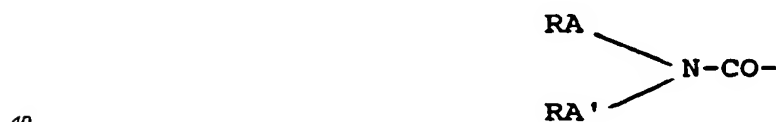
15 dans laquelle R_{17} , R'_{17} , X et Y ont la signification précédente que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :



25 dans laquelle RA et RA' ont la même signification qu'à la revendication 1 pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I_A) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement

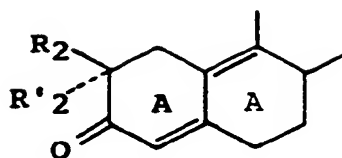


35 dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène,
- soit à une réaction d'introduction du radical



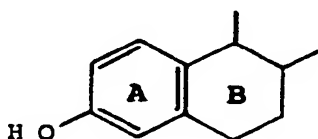
pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I_A) dans laquelle Z est un radical méthylénoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,

- 45 - soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,
- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy, pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R_{17} a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),
50 - soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,
- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :
55



dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,

- soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

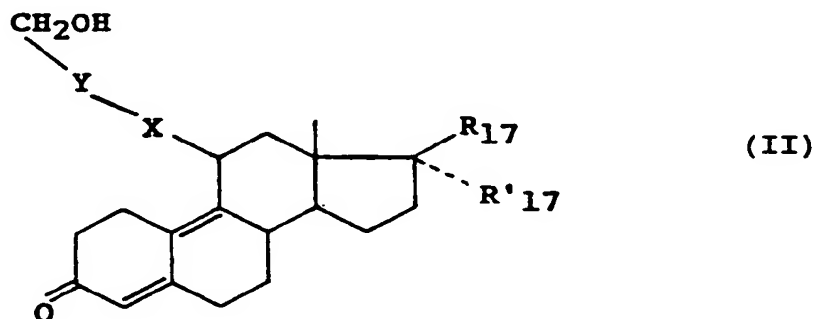
- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical CH_2-O ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,

- Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène, oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,

- Z représente une simple liaison ou un radical CH_2-O lié au radical Y par l'atome de carbone,

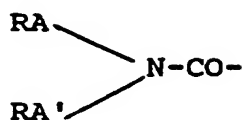
étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou CH_2-O ,

RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, Y, R_{17} et R'_{17} ont la même signification qu'à la revendication 1, étant entendu que R_{17} ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



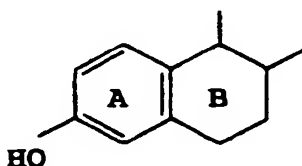
pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthylénoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia), produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,

- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, puis le cas échéant, soumet à un agent d'acylation le dérivé hydroxylé en 17 ainsi obtenu,

- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy, pour obtenir un produit de formule (Ia) ou (I'a) dans laquelle R_{17} a la définition indiquée ci-dessus, puis si désiré, l'on soumet l'un quelconque des produits de formule (Ia) ou (I'a),

- soit à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 représente un atome d'hydrogène,

- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :



produits de formule (Ib) et (I'b) que si désiré, l'on soumet à une réaction d'alkylation ou d'acylation du radical hydroxyle en position 3, puis si désiré,

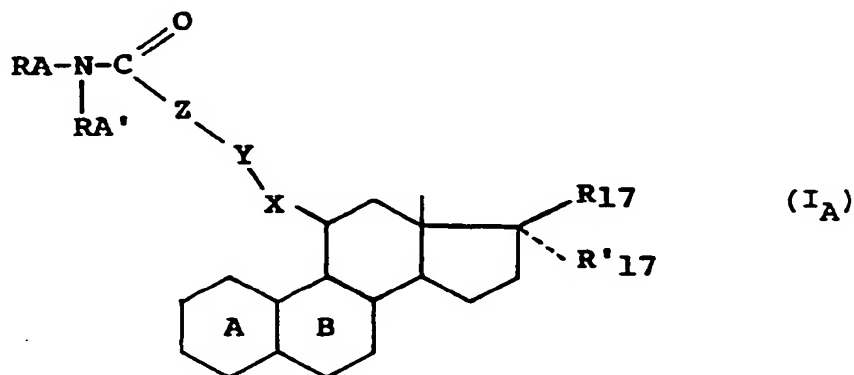
soit, lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à un complexe métallique de formule (V) :

$M-R'_{17}$ (V)

dans laquelle M représente un atome métallique et R'_{17} a la même signification que précédemment, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,

soit, lorsque R_{17} est un radical hydroxyle, l'on soumet à un agent d'acylation sélective en position 17, puis si désiré, soumet l'un quelconque des produits de formule (I) obtenus ci-dessus, soit lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, à l'action d'un agent d'alkylation approprié.

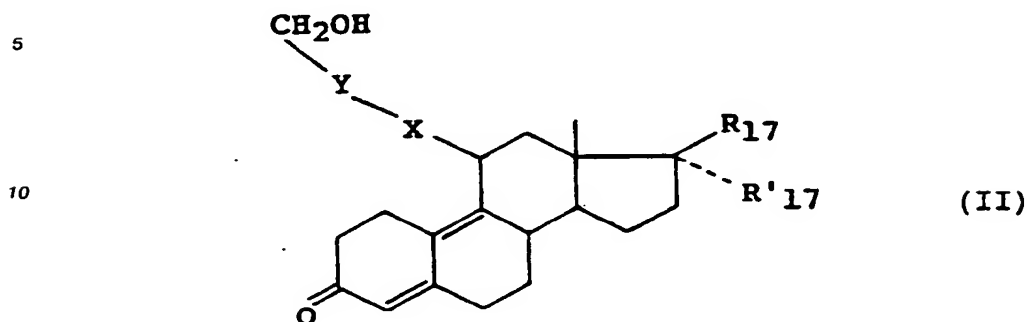
2.- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation des composés de formule (I_A) :



dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

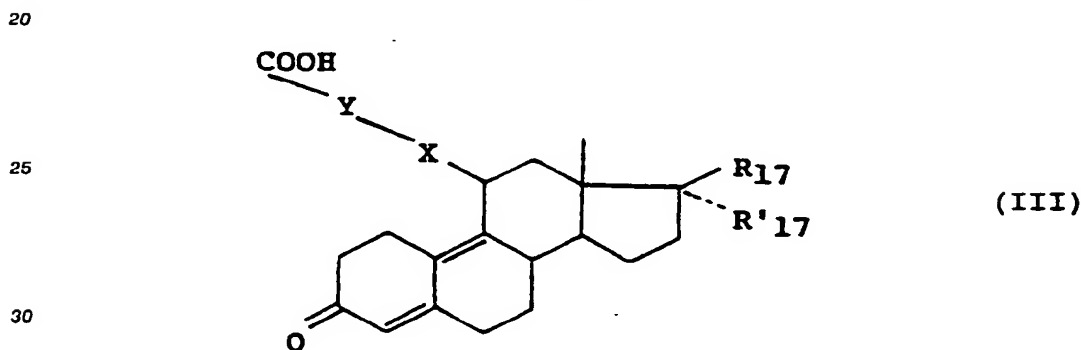
a) soit A et B représentent le groupement :

atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la même signification que précédemment, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

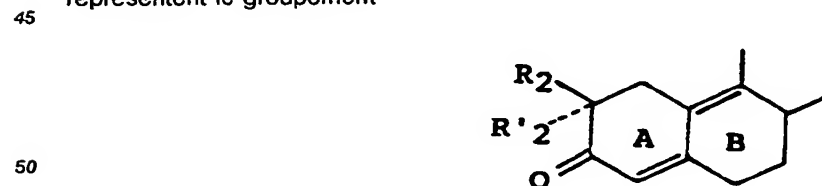
- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le produit de formule (III) :



dans laquelle R₁₇, R'₁₇, X et Y ont la signification précédente que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule (IV) :



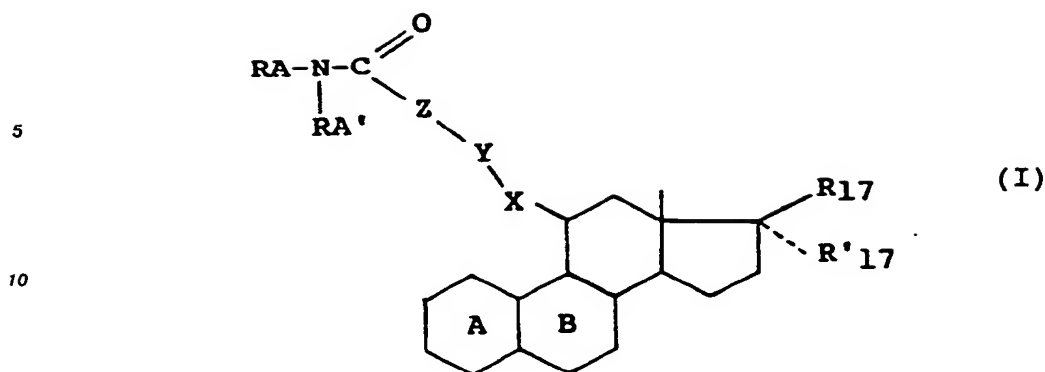
dans laquelle RA et RA' ont la même signification que précédemment, pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement



dans lequel R₂ et R'₂ sont un atome d'hydrogène,

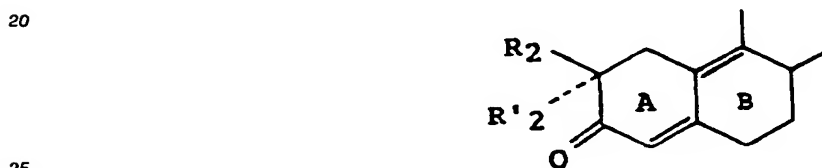
- soit à une réaction d'introduction du radical

55



15 dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R₂ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



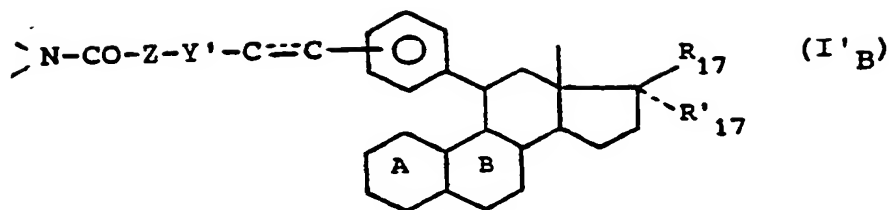
dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical acyle,

R₁₇ et R'₁₇ sont tels que :

- soit R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction cétone,
- soit R₁₇ est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'₁₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

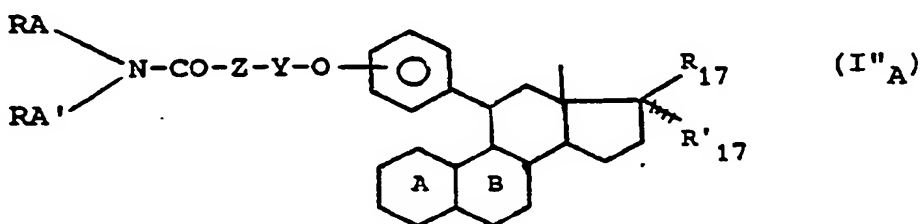
- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical CH₂-O ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,
 - Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène, oxygène ou soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et éventuellement terminée par un radical arylène,
 - Z représente une simple liaison ou un radical CH₂-O lié au radical Y par l'atome de carbone, étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou CH₂-O,
- RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy, halogène ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4



10 ou bien, dans le cas où W représente un radical -OH, à l'action d'un dérivé halogéné de formule (XII) :



20 dans laquelle Hal, Y, Z, RA et RA' ont la signification indiquée précédemment, en présence d'un agent alcalin, puis soumet le cas échéant, à l'action d'un agent de déprotection pour obtenir un produit de formule (I'A) :



30 produit que si désiré, lorsque Y représente une chaîne aliphatique insaturée, l'on soumet à un agent de réduction partielle ou totale, et produits de formule (I'A), (I'B), (I''A) que si désiré l'on soumet à l'une quelconque des réactions indiquées ci-dessus pour (Ia), (I'a), (Ib), (I'b).

35 9.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle R'17 est un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou un radical propynyle.

10.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle W représente un radical -C=CH et un composé de formule (XI) dans laquelle Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un atome d'oxygène.

40 11.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (X) dans laquelle W représente un radical OH et un composé de formule (XII) dans laquelle Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre.

45 12.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (XI) ou un bien un composé de formule (XII) ou le bien le cas échéant un réactif d'alkylation tel que

- soit RA et RA' identiques représentent un radical méthyle,
- soit RA représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et RA' représente un radical butyle,
- soit RA représente un radical méthyle et RA' représente un radical isopropyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou heptafluorobutyle,
- 50 - soit RA et RA' forment ensemble une pipérazine éventuellement N-substituée ou une pyrrolidine.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

55 1) Procédé de préparation des composés de formule (I) :



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 90 40 0493

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL5)
X	FR-A-2 235 949 (ROUSSEL UCLAF) * Pages 13-17, exemples 1,2 *	13	C 07 J 41/00
A	* Revendications 1,2 *	1,10-12	A 61 K 31/565 C 07 J 1/00
X	DE-A-3 621 024 (SCHERING AG) * Colonnes 7,8, exemples 1-4 *	13	
X	EP-A-0 190 759 (SCHERING AG) * Pages 26,27, exemple 8 *	13	
A	FR-A-2 582 654 (FARMITALIA CARLO ERBA) * Revendications 1,11 *	1,10-12	
A	WO-A-8 303 099 (ROUSSEL UCLAF) * Revendications 1,11,12 *	1,10-12	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
			C 07 J 41/00 C 07 J 1/00
Lien de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		09-05-1990	HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 01.82 (P0402)

THIS PAGE BLANK (USPTO)